

MONOGRAPHIE

PrAPO-TERIPARATIDE INJECTABLE

tériparatide injectable, USP

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

Agent ostéoformateur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision:
1 mai 2020

N° de contrôle : 212836

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
CONSERVATION ET STABILITÉ	18
UTILISATION DU STYLO-INJECTEUR	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50
^{Pr} APO-TERIPARATIDE INJECTABLE.....	53

Pr APO-TERIPARATIDE INJECTABLE

tériparatide injectable, USP

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 mcg/mL dans un stylo prérempli de 2,4 mL	acide acétique glacial, acide chlorhydrique, acétate de sodium (anhydre), eau pour injection, hydroxyde de sodium, mannitol et métacrésol (agent de conservation)

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

DESCRIPTION

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) renferme une parathormone humaine (1-34) [PTH(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 est produite grâce à des techniques de synthèse en phase solide.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) est indiqué pour :

- Traiter l'ostéoporose grave chez les femmes ménopausées, qui présentent un risque de fracture élevé ou qui n'ont pas répondu ou sont intolérantes à un traitement antérieur contre l'ostéoporose.
- Augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose grave primaire ou causée par un hypogonadisme, qui n'ont pas répondu ou sont intolérants à un traitement antérieur contre l'ostéoporose. Les effets de la tériparatide sur le risque de fracture chez les hommes n'ont pas été démontrés.
- Traiter l'ostéoporose associée à un traitement prolongé et systémique par les glucocorticoïdes chez les hommes et les femmes qui ont un risque accru de fractures.

Le diagnostic d'ostéoporose grave 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 sous téraparatide dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose mené chez 1 637 femmes ménopausées, 75 % avaient au moins 65 ans et 23 % avaient au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées sous téraparatide par rapport aux patientes plus jeunes.

Parmi les hommes sous téraparatide dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose mené chez 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 quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées sous téraparatide par rapport aux patients plus jeunes.

Parmi les 214 patients sous téraparatide dans l'essai sur l'ostéoporose (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 quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées (≥ 65) sous téraparatide par rapport aux patients plus jeunes.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la téraparatide n'ont pas été étudiées chez les enfants. La téraparatide n'est pas indiquée 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

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (téraparatide injectable) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la téraparatide 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 inexpiquée 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

Mises en garde et précautions importantes

Les médecins doivent se familiariser avec la monographie complète avant de prescrire APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable). APO-TERIPARATIDE INJECTABLE ne doit être prescrit que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles. Chez le rat, la tériparatide a entraîné une incidence accrue 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 mcg. On doit éviter de prescrire APO-TERIPARATIDE INJECTABLE aux patients qui présentent au départ un risque accru d'ostéosarcome (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité).

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 mcg (selon une comparaison des ASC). 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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).

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de la tériparatide injectable ont été évaluées jusqu'à 2 ans dans les études GHAC, GHAJ, GHBZ 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 la tériparatide jusqu'à 3 ans. Ainsi, la durée maximale d'exposition à la tériparatide 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 la tériparatide et ceux sous placebo. Toutefois, la tériparatide n'a pas été évaluée 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. La tériparatide doit être administrée 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 d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE et chaque fois que l'ordonnance est renouvelée.

Ostéosarcomes chez le rat : Le patient doit être informé que la tériparatide 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 tériparatide, 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 prérempli (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 de mise en charge, et des modifications de certains facteurs comportementaux comme l'usage du tabac et la consommation de café et d'alcool.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes aptes à procréer : APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 aptes à procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. En cas de grossesse, il convient d'interrompre le traitement par APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Enfants : La tériparatide n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants. On doit éviter d'employer APO-TERIPARATIDE INJECTABLE chez les enfants et les jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes préménopausées : Avant d'instaurer un traitement par APO-TERIPARATIDE INJECTABLE chez des femmes préménopausées atteintes d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, on doit tenir compte des 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 qui ont reçu la tériparatide dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose mené chez 1 637 femmes, 75 % avaient au moins 65 ans et 23 % avaient au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées sous tériparatide par rapport aux patientes plus jeunes.

Parmi les hommes sous tériparatide dans l'essai sur le traitement de l'ostéoporose mené chez 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 quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées sous tériparatide par rapport aux patients plus jeunes.

Parmi les 214 patients sous tériparatide dans l'essai sur l'ostéoporose (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 quant à la réponse osseuse, et aucune nouvelle observation n'a été faite sur le plan de l'innocuité chez les personnes âgées (≥ 65) sous tériparatide par rapport aux patients plus jeunes.

Surveillance et examens de laboratoire

Calcium sérique – La tériparatide 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 indiquer l'effet pharmacologique de la tériparatide. Aucun cas d'hypercalcémie persistante n'a été observé pendant les essais cliniques sur la tériparatide. Si une hypercalcémie persistante est décelée, il convient d'interrompre le traitement par la APO-TERIPARATIDE INJECTABLE jusqu'à ce que la cause de l'hypercalcémie soit connue.

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

Calcium urinaire – La tériparatide augmente l'excrétion urinaire de calcium, mais la fréquence de l'hypercalciurie pendant les essais cliniques a été semblable chez les patients traités par la tériparatide et ceux sous 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 – La tériparatide produit une hausse du taux d'acide urique sérique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patients traités par la tériparatide avaient des taux d'acide urique sérique dépassant la limite supérieure de la normale, comparativement à 0,7 % des patients sous 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 chez plus de 2 800 hommes et femmes. Quatre essais cliniques à long terme de phase III ont été menés : un vaste essai multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo, portant sur 1 637 femmes ménopausées; un essai multicentrique, à double insu et 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 mcg par jour dans les essais de courte durée et de 20 à 40 mcg 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 mcg par jour et 1 107 ont reçu 40 mcg 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 mcg par jour et 637 à des doses de 40 mcg par jour). La durée maximale d'exposition à la tériparatide était de 2 ans. Les effets indésirables associés à la tériparatide injectable 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 III randomisé, à double insu, à double placebo et contrôlé par agent actif, portant sur 428 femmes et hommes atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Les patients ont reçu soit la tériparatide à 20 mcg par jour et un placebo administré par voie orale (n = 214), soit l'alendronate à 10 mg par jour et un placebo administré par injection (n = 214) pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Dans les deux essais cliniques de phase III, contrôlés par placebo et menés auprès de femmes ménopausées et d'hommes, un effet indésirable a entraîné l'arrêt précoce du traitement chez 5,6 % des patients sous placebo et chez 7,1 % des patients traités par la tériparatide.

Le tableau 1 donne la liste des effets indésirables observés durant les essais cliniques de phase III contrôlés par placebo. Ces effets indésirables sont survenus chez au moins 2 % des femmes ménopausées et des hommes traités par la tériparatide, et chez un plus grand nombre de patients traités par la tériparatide que de patients sous placebo. Le tableau 1 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	
	Tériparatide	Placebo
	(N = 691)	(N = 691)
<u>ORGANISME ENTIER</u>		
Douleur	21,3	20,5
Céphalée	7,5	7,4
Asthénie	8,7	6,8
Cervicalgie	3	2,7
<u>SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</u>		
Hypertension	7,1	6,8
Angine de poitrine	2,5	1,6
Syncope	2,6	1,4
<u>APPAREIL DIGESTIF</u>		
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
<u>MÉTABOLISME</u>		
Hyperuricémie	2,8	0,7
<u>APPAREIL LOCOMOTEUR</u>		
Arthralgie	10,1	8,4
Crampes aux jambes	2,6	1,3
<u>SYSTEME NERVEUX</u>		
Étourdissements	8,0	5,4
Dépression	4,1	2,7
Insomnie	4,3	3,6
Vertige	3,8	2,7
<u>APPAREIL RESPIRATOIRE</u>		
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
<u>PEAU ET ANNEXES</u>		
Eruption cutanée	4,9	4,5
Transpiration	2,2	1,7

^a Effets indésirables liés au traitement, survenus chez au moins 2 % des patients sous tériparatide à 20 mcg/jour, sans égard à l'évaluation de la causalité par les investigateurs d'étude clinique. Terminologie COSTART.

Les étourdissements, les nausées, l'arthralgie, l'asthénie et les céphalées sont des effets indésirables liés au traitement, qui ont été considérés par les investigateurs d'étude clinique comme ayant un lien de causalité avec la tériparatide, et qui ont été signalés par au moins 1 % des patients sous tériparatide et plus souvent dans ce groupe que dans le groupe placebo. Il pourrait également y avoir un lien de cause à effet entre le traitement par la tériparatide 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 sous tériparatide à 40 mcg par jour (soit le double de la dose recommandée) que chez ceux sous placebo.

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

Le tableau 2 donne la liste des effets indésirables liés au traitement, qui ont été signalés chez au moins 1 % des patients traités par la tériparatide ou l'alendronate à 10 mg/jour pendant une période maximale 24 mois, dans le cadre d'un essai clinique mené chez des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

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

	Tériparatide (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 par les investigateurs d'étude clinique comme étant possiblement liés au traitement. Terminologie MedDRA (version 10.0).

L'étude B3D-EW-GHCA (EUROFORS) était une étude de phase III/IV multinationale, multicentrique, prospective et ouverte de 24 mois, portant sur des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Elle comportait deux sous-études où toutes les patientes recevaient la tériparatide à 20 mcg/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 la tériparatide à 20 mcg/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 la tériparatide à 20 mcg/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 chez 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 chez ≥ 1 % des patientes sous téraparatide à 20 mcg 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

	Téraparatide (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 par les investigateurs d'étude clinique comme étant possiblement liés au traitement. Terminologie MedDRA (version 7.0).

Calcium sérique – La téraparatide 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 téraparatide 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 la téraparatide. Le pourcentage des patients sous téraparatide 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 téraparatide ont été décelés chez 2,8 % des femmes ayant reçu la téraparatide. 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 la tériparatide 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 mcg 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 mcg) 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 tériparatide à 20 mcg 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 ayant une hypercalcémie seraient prédisposés à une intoxication digitalique. Étant donné que la tériparatide injectable produit des augmentations transitoires du calcium sérique, d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE on doit l'administrer avec prudence aux patients traités par la digoxine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) doit être injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. La posologie recommandée est de 20 mcg une fois par jour. L'innocuité et l'efficacité de la tériparatide ont été évaluées jusqu'à 2 ans dans les études GHAC, GHAI, GHB et GHCA (durée médiane de 19 mois chez les femmes dans l'étude GHAC et de 10 mois chez les hommes dans l'étude GHAI). Une autre étude clinique (GHBZ) a évalué l'innocuité et l'efficacité de la tériparatide jusqu'à 3 ans. Ainsi, la durée maximale d'exposition à la tériparatide à vie est de 24 mois.

La première injection d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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.

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

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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- APO-TERIPARATIDE INJECTABLE après la date de péremption indiquée.

On n'a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de la tériparatide injectable administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les essais cliniques sur la tériparatide injectable. La tériparatide a été administrée à des doses uniques allant jusqu'à 100 mcg ainsi qu'à des doses répétées pouvant atteindre 60 mcg 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 tériparatide (jusqu'à 800 mcg) 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 tériparatide, 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 unique quotidienne 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, et 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 tériparatide à 20 mcg 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 tériparatide injectable 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 la tériparatide, comparativement à 1,5 % des femmes sous 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 tériparatide comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo. Chez ces femmes, les doses du supplément de calcium ou de tériparatide ont été réduites. Le moment de la réduction des doses était à la discrétion de l'investigateur. Les ajustements de la dose de tériparatide 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 tériparatide 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 la tériparatide quotidiennement et chez aucun des hommes sous 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 téraparatide (2 hommes) comparativement à aucun des hommes sous placebo. Seules les doses du supplément de calcium ont été réduites chez ces hommes, même si les doses de téraparatide pouvaient aussi être réduites (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La téraparatide n'a pas été étudiée chez des patients présentant une hypercalcémie préexistante. On ne doit pas administrer la APO-TERIPARATIDE INJECTABLE à ces patients en raison du risque d'exacerbation de l'hypercalcémie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Excrétion urinaire de calcium – Dans le cadre d'une étude à long terme (médiane de 19 mois) menée chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui recevaient 1 000 mg d'un supplément de calcium et au moins 400 UI de vitamine D, la téraparatide a entraîné une légère hausse de l'excrétion urinaire de calcium. Les valeurs médianes ont été plus élevées chez les patients traités par la téraparatide que chez ceux sous placebo, la différence ayant été de 0,76 mmol/jour (30 mg/jour) au 6^e mois et de 0,30 mmol/jour (12 mg/jour) au 12^e mois. Les valeurs médianes de l'excrétion urinaire de calcium étaient de 4,8 mmol/jour (190 mg/jour) au 6^e mois et de 4,2 mmol/jour (170 mg/jour) au 12^e 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 sous 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 la téraparatide sur l'excrétion urinaire de calcium n'ont pas été constants. Les valeurs médianes étaient plus élevées chez les patients traités par la téraparatide que chez ceux sous placebo au 1^{er} mois (différence de 0,50 mmol/jour [20 mg/jour]), mais plus basses au 6^e 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 1^{er} mois et de 5,3 mmol/jour (210 mg/jour) au 6^e 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 sous placebo.

Phosphore et vitamine D – Au cours d'études évaluant des doses uniques, la téraparatide 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 la téraparatide.

Dans le cadre des études cliniques sur l'administration quotidienne de téraparatide, 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 téraparatide 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 C-terminaux 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 6^e au 12^e 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 : les N-

télopeptides urinaires (NTX) et la désoxypyridinoline urinaire (DPD). Ce résultat 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 induite par les glucocorticoïdes

Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes – 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 – Un essai clinique de 36 mois à double insu, à double placebo et contrôlé par agent actif a été mené chez des patients atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, qui ont reçu la tériparatide à 20 mcg/jour ou l'alendronate à 10 mg/jour. Pendant 18 mois (phase principale) de traitement dans le cadre de cet essai, l'administration quotidienne de tériparatide a stimulé l'ostéof ormation, comme le montre l'augmentation par rapport au départ du taux sérique de marqueurs biochimiques de la formation osseuse, y compris la BSAP, le PICP et le propeptide amino-terminal du collagène de type I (PINP) (voir tableau 4). La tériparatide a également stimulé la résorption osseuse, comme l'indiquent les augmentations du taux sérique de 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 taux sériques de BSAP, PICP, PINP et CTX (voir tableau 4). Les effets de la tériparatide sur les marqueurs du renouvellement osseux chez les patients atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes 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 induite par les glucocorticoïdes

Durée du traitement	PINP (µg/L)		BSAP (µg/L)		PICP (µg/L)		CTX (pmol/L)	
	Tériparatide	ALN	Tériparatide	ALN	Tériparatide	ALN	Tériparatide	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 sous tériparatide étaient significativement différentes ($p < 0,01$) de celles chez les patients sous 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 induite par les glucocorticoïdes, les effets de la tériparatide 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 20, 40 et 80 mcgde 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 mcg, 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 mcg 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), l'ASC 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 concernant la pharmacocinétique, la tension artérielle, la fréquence du pouls et d'autres paramètres d'innocuité après l'administration de deux doses (20 mcg chacune) de teriparatide 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) 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, APO-TERIPARATIDE INJECTABLE est stable jusqu'à la date de péremption. Ne pas congeler. Ne pas utiliser APO-TERIPARATIDE INJECTABLE s'il a été congelé.

UTILISATION DU STYLO-INJECTEUR

Les patients et aidants qui administrent APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) doivent recevoir, de la part d'un professionnel de la santé qualifié, une formation et des instructions sur l'utilisation appropriée du stylo-injecteur APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE; si cette consigne n'est pas respectée, des doses inexactes pourraient être administrées. Le stylo prérempli de 2,4 mL ne doit pas être amorcé avant chaque dose. Le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE peut être utilisé pendant un maximum de 28 jours à compter de la première injection. Après 28 jours d'utilisation, le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE doit être jeté même s'il contient encore de la solution. Il ne faut jamais partager le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avec qui que ce soit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE (tériparatide injectable) est une solution stérile, incolore et limpide, fournie dans une cartouche de 2,4 mL qui se trouve dans un dispositif d'injection prérempli (stylo-injecteur). Un millilitre de solution renferme 250 mcg de tériparatide (corrigé selon le contenu d'acétate, de chlorure et d'eau) et 3 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 prérempli de 2,4 mL permet d'administrer 20 mcg de tériparatide par dose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

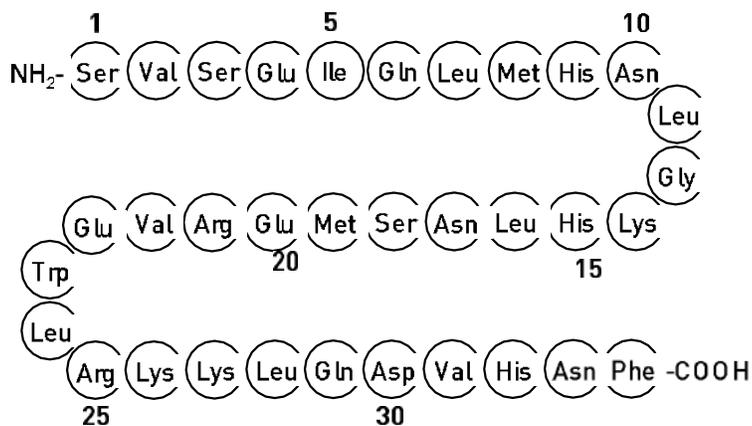
Dénomination commune : tériparatide

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

- 1) L-phénylalanine, L-séryl-L-valyl-L-séryl-L- α -glutamyl-L-isoleucyl-L-glutaminy-L-leucyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-asparaginy-L-leucyl-L-glycyl-L-lysyl-L-histidyl-L-leucyl-L-asparaginy-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-glutaminy-L- α -aspartyl-L-valyl-L-histidyl-L-asparaginy-, sel d'acétate
- 2) L-séryl-L-valyl-L-séryl-L- α -glutamyl-L-isoleucyl-L-glutaminy-L-leucyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-asparaginy-L-leucyl-L-glycyl-L-lysyl-L-histidyl-L-leucyl-L-asparaginy-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-glutaminy-L- α -aspartyl-L-valyl-L-histidyl-L-asparaginy-L-phénylalanine, sel d'acétate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$, y $C_2H_4O_2$, 4 117,7 daltons (comme base libre)

Formule développée :



Caractéristiques du produit

La tériparatide est produite grâce à des techniques de synthèse en phase solide.

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	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
B3D-MC-GHAC	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, tériparatide à 20 mcg ou tériparatide à 40 mcg 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 la tériparatide injectable administrée 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 la tériparatide à la dose de 20 mcg. 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, la tériparatide prise 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 la tériparatide ($p < 0,001$). La réduction absolue du risque était de 9,3 % et la réduction relative, de 65 %. Il faudrait administrer de la tériparatide à 11 femmes pendant une durée médiane de 19 mois pour prévenir au moins une nouvelle fracture vertébrale. La tériparatide s'est révélée 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 la téraparatide sur l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	Placebo (N = 448) (%)	Téraparatide (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 la téraparatide. 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 la téraparatide que chez celles recevant le placebo (p = 0,001).

Effet sur les dorsalgies – La téraparatide 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 la téraparatide sur le risque de fractures non vertébrales. La téraparatide a significativement réduit le risque de fractures non vertébrales de 5,5 % dans le groupe placebo à 2,6 % dans le groupe traité par la téraparatide (p < 0,05). La réduction absolue du risque a été de 2,9 % et la réduction relative, de 53 %.

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

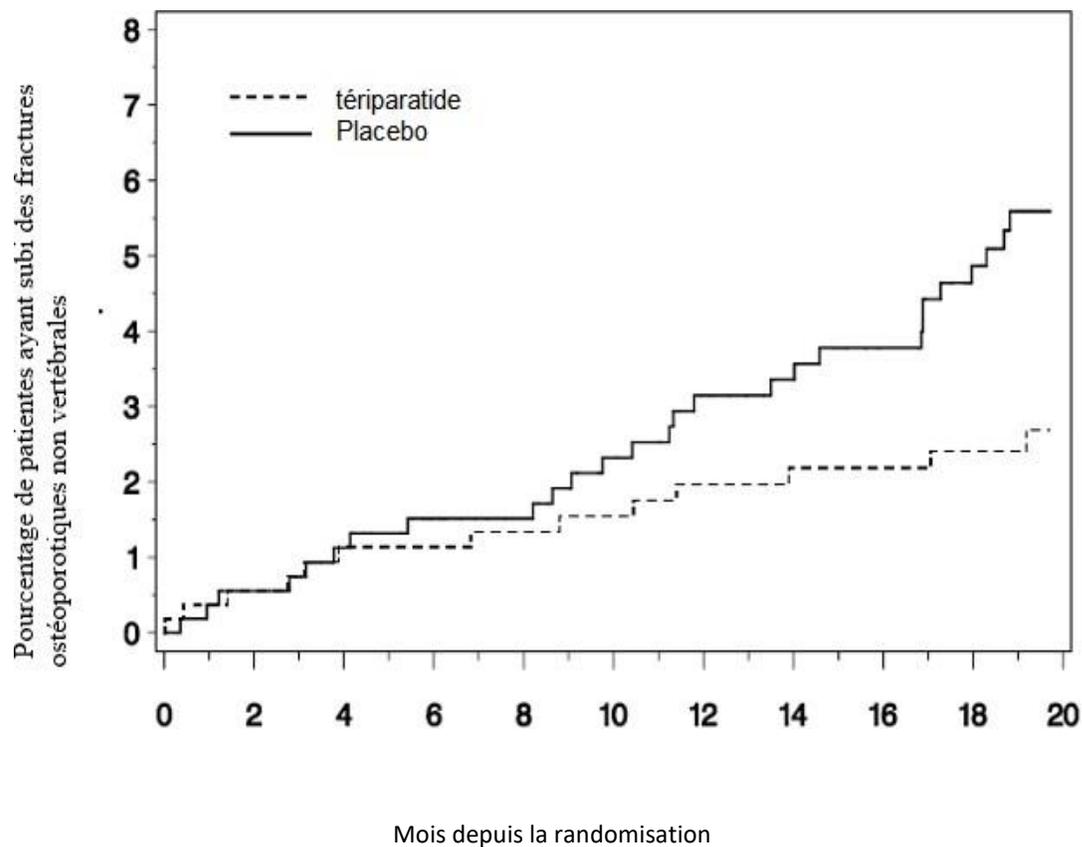
	Téraparatide ^a N = 541	Placebo ^a N = 544	Réduction du risque absolu (%)	IC à 95 % (%)	Valeur p
Partie du squelette					
Poignet	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	0,9	(- 0,3, 2,2)	0,178
Côtes	3 (0,6 %)	5 (0,9 %)	0,4	(- 0,8, 1,6)	0,726
Hanche	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	0,6	(- 0,4, 1,5)	0,374
Cheville/pied	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	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 %)	30 (5,5 %)	2,9	(0,4, 5,5)	0,020

^aDonnées 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 la tériparatide 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*



* 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 la tériparatide, 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 la tériparatide) 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.

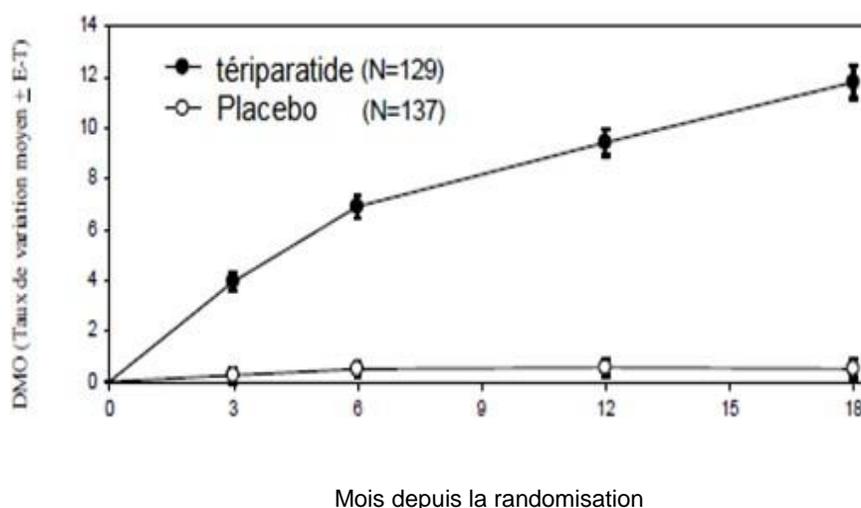
Au cours d'une période médiane de 18 mois après l'arrêt du traitement par la tériparatide, on a observé une réduction significative (40 %) du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes qui avaient été traitées par la tériparatide par rapport à celles qui avaient reçu le placebo. (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 la tériparatide 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 la tériparatide auparavant.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

La tériparatide 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 la tériparatide ou recevant un placebo (femmes pour lesquelles on avait des données pour toutes les mesures)



($p < 0,001$ pour la tériparatide 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 la tériparatide (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 la tériparatide ou un placebo

	Tériparati de 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

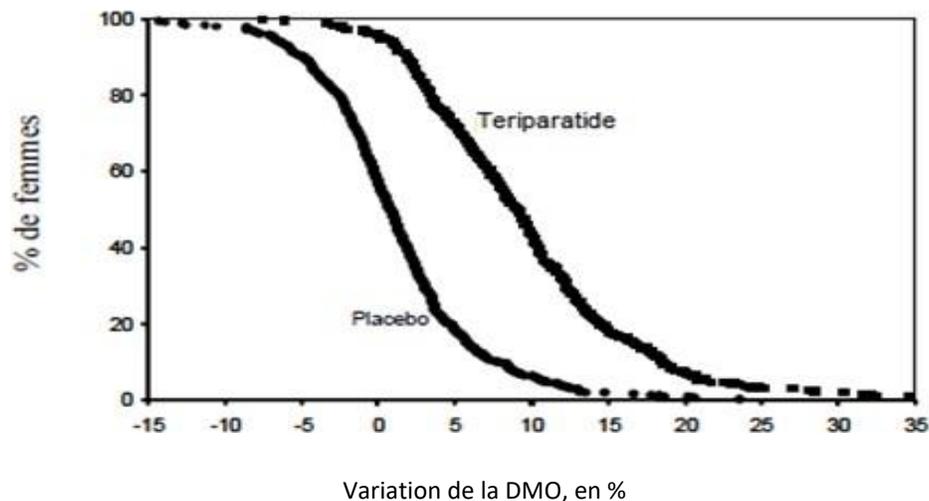
^a p < 0,001 par rapport au placebo

^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 la tériparatide 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 la tériparatide (voir figure 3). La DMO de la colonne lombaire a augmenté d'au moins 5 % chez 72 % des patientes traitées par la tériparatide 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).



Histologie osseuse - Les effets de la tériparatide 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 mcg par jour de tériparatide. Une minéralisation normale a été observée sans indice de toxicité cellulaire. Les nouveaux tissus osseux formés avec la tériparatide étaient de qualité normale (comme en témoigne l'absence d'os tissé et de myélofibrose). La tériparatide 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 (intervalle)	Sexe
B3D-MC-GHAJ	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, téraparatide à 20 mcg ou à 40 mcg 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 la téraparatide administrée 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 (téraparatide à 20 mcg, 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)

La téraparatide 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. La téraparatide s'est révélée 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 la téraparatide 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 la téraparatide ou un placebo pendant une période médiane de 10 mois

	Téraparati de 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

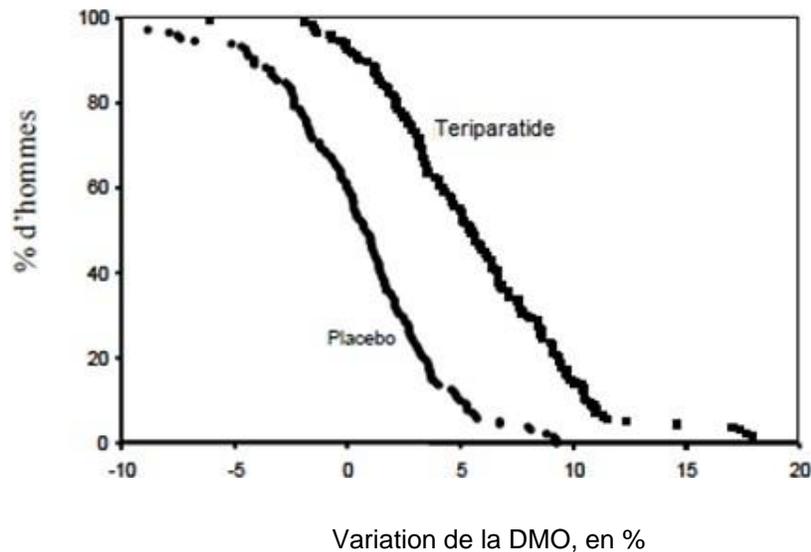
^a $p < 0,001$ par rapport au placebo

^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 sous la tériparatide 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 la tériparatide 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 la tériparatide 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).



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	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
B3D-US-GHBZ	Double insu, contrôlée par agent actif	Placebo (par voie orale et injection), téraparatide à 20 mcg 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 la téraparatide administrée 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 la téraparatide à 20 μ g/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/jour) et de vitamine D (800 UI/jour).

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 glucocorticoïdes au départ (équivalant à la 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 $0,85 \pm 0,13$ g/cm² et le score T de $-2,5 \pm 1$. 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 sous la téraparatide et sous alendronate pour ce qui est des caractéristiques au départ.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique, la téraparatide 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 la téraparatide 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/cm²) 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

	Tériparatide à 20 µg/jour (N = 214)		Alendronate à 10 mg/jour (N = 214)		Différence entre les traitements (IC à 95 %)
	n	Variation de la DMO (%)	n	Variation de la DMO (%)	
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 la tériparatide et avec l'alendronate.

^b $p < 0,001$, la tériparatide par rapport à l'alendronate

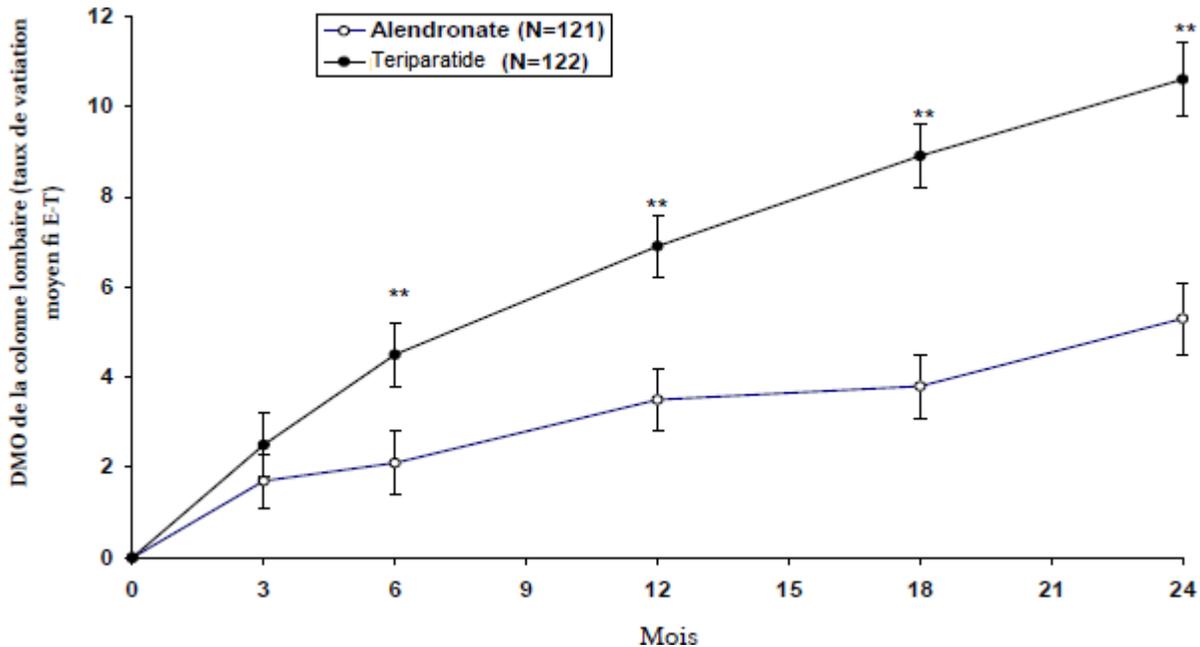
^c $p < 0,01$, la tériparatide par rapport à l'alendronate

^d $p < 0,05$, la tériparatide 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 la tériparatide 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 la tériparatide étaient significativement plus élevées que celles observées avec l'alendronate ($p < 0,001$ pour la tériparatide par rapport à l'alendronate). Les effets relatifs de la tériparatide 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 glucocorticoïdes 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/cm²) 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)



** $p < 0,001$, la tériparatide 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/cm²), 0,9 % (0,007 g/cm²) et 0,4 % (0,002 g/cm²) de plus, respectivement, entre le dix-huitième et le vingt-quatrième mois chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique traités par la tériparatide.

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 sous alendronate et 13 du groupe sous la tériparatide 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 sous alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 1 (0,6 %) patient du groupe sous tériparatide. De nouvelles fractures non vertébrales ont été signalées par 8 (3,7 %) des patients du groupe sous alendronate et 12 (5,6 %) de ceux du groupe sous tériparatide. À 36 mois, l'analyse des radiographies de la colonne a montré que 13 des 169 patients (7,7 %) du groupe sous alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 3 des 173 patients du groupe sous tériparatide (1,7 %). Quinze des 214 patients du groupe sous alendronate (7,0 %) avaient subi des fractures non vertébrales par rapport à 16 des 214 patients du groupe sous tériparatide (7,5 %).

Traitement continu de 2 ans de l'ostéoporose par la tériparatide 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 la tériparatide pendant 24 mois

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre)	Âge moyen (intervalle)	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 la tériparatide pendant 24 mois.	Tériparatide à 20 mcg/jour pendant 24 mois dans le groupe de traitement 1 de la sous-étude 1 et dans 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 de 400 à 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 la tériparatide 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* - tériparatide à 20 mcg/jour pendant 24 mois
- *groupe de traitement 2* - tériparatide à 20 mcg/jour pendant 12 mois, suivi du raloxifène à 60 mg/jour pendant 12 mois
- *groupe de traitement 3* - tériparatide à 20 mcg/jour pendant 12 mois, puis aucun traitement pendant les 12 prochains mois

Sous-étude 2 (étude non contrôlée, toutes les patientes recevaient la tériparatide à 20 mcg/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; (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 $\geq 3,5$ % à n'importe quel endroit 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 patientes 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 téraparatide 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 la téraparatide 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/cm² (10,5 %), 0,018 g/cm² (2,6 %) et 0,024 g/cm² (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/cm² (1,4 %), 0,008 g/cm² (1,2 %) et 0,010 g/cm² (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 téraparatide sont imputables à leur liaison à des récepteurs de surface spécifiques pour lesquels elles ont une forte affinité. La téraparatide 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 téraparatide s'accumule dans les os ni dans les autres tissus.

La téraparatide 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 téraparatide 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 téraparatide. Comparativement au singe, au lapin et à l'humain, la réponse du rat aux effets de la téraparatide sur le squelette a été exagérée. Chez des rates ovariectomisées recevant 40 mcg/kg/jour de téraparatide 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 téraparatide chez le rat est conforme aux différences connues de la physiologie osseuse, comme la croissance pratiquement continue 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 mcg/kg/jour pendant 18 mois, la téraparatide a augmenté la DMO et la résistance aux fractures du fémur proximal (hanche) et des vertèbres. Le traitement a augmenté l'ostéof ormation 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 téraparatide.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité à long terme : les principaux effets produits par la téraparatide 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 téraparatide 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 téraparatide à 20 mcg/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 mcg/kg/jour de téraparatide 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 mcg (selon une comparaison des SSC). Le traitement par la téraparatide 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 téraparatide 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 mcg/kg (équivalant à 3 et 20 fois le degré d'exposition produit chez l'humain par une dose de 20 mcg, 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 mcg/kg/jour pendant 24 mois ou des doses de 5 ou 30 mcg/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 mcg/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 mcg/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.

Mutagenicité : 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 mamméliennes 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 mcg/kg (160 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²).

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 mcg/kg (270 à 540 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²).

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 mcg/kg de la tériparatide. 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 \geq 225 mcg/kg (plus de 120 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²) et une diminution de l'activité motrice des petits à des doses de 1 000 mcg/kg.

Études de toxicologie spéciales : chez le singe, l'administration de tériparatide par voie sous-cutanée à raison de 40 mcg/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 mcg/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 mcg/kg/jour au cours de l'étude de 2 semaines et de 0,5 mcg/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 minimales 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 hypercalcémisants connus de la PTH.

Tableau 14 : Tériparatide – Études de toxicité aiguë

Espèce, souche	Nombre/sexe/groupe; âge	Dose (mcg/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 mcg/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 mcg/kg (M, F)

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

Espèce, souche	Nombre/sexes / groupe; âge	Dose (mcg/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	<p>C_{max} : 2 ng/mL à 10 mcg/kg, 195 ng/mL à 300 mcg/kg.</p> <p>Rougeur des oreilles et des pattes (vasodilatation) dans tous les groupes.</p> <p>↑ du poids corporel et de l'EUA (efficacité de l'utilisation alimentaire) chez les femelles ayant reçu des doses élevées.</p> <p>↑ de la formation d'os trabéculaire dans les fémurs dans tous les groupes traités.</p> <p>↓ des paramètres érythrocytaires dans tous les groupes traités;</p> <p>↓ du taux de polynucléaires neutrophiles;</p> <p>↑ du poids de la rate et de l'hématopoïèse extramédullaire dans les groupes traités</p> <p>↑ de la phosphatase alcaline, du calcium sérique, du cholestérol, des triglycérides et de l'excrétion de calcium</p> <p>↓ du poids des testicules et de la prostate chez 1 à 3 mâles par groupe traité, avec dégénérescence minimale des testicules.</p> <p>NOAEL < 10 mcg/kg (M); 10 mcg/kg (F)</p>

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

Espèce, souche	Nombre/sexe / groupe; âge	Dose (mcg/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	<p>C_{max} (140^e jour) : 3,1 ng/mL à 10 mcg/kg; 75 ng/mL à 100 mcg/kg</p> <p>↓ du poids corporel et de l'EUA chez les mâles ayant reçu des doses élevées</p> <p>↑ du poids corporel et de l'EUA chez les femelles traitées</p> <p>↑ de la formation d'os trabéculaire et cortical dans les fémurs et le sternum dans tous les groupes traités.</p> <p>↑ de la longueur du fémur chez les femelles traitées.</p> <p>↓ du nombre de femelles ayant des cycles œstraux normaux.</p> <p>↑ des taux sériques de phosphore inorganique et de calcium dans tous les groupes traités.</p> <p>↑ de l'excrétion de calcium et de phosphore inorganique à des doses ≥ 30 mcg/kg;</p> <p>↑ des taux sériques de globuline et d'albumine dans tous les groupes traités.</p> <p>↓ 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 mcg/kg.</p> <p>↑ du poids de la rate chez les femelles traitées.</p> <p>↓ du poids de l'hypophyse chez les femelles à des doses ≥ 30 mcg/kg.</p> <p>NOAEL = 10 mcg/kg</p>

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

Espèce, souche	Nombre/sexe / groupe; âge	Dose (mcg/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	<p>C_{max} : 0,51 à 0,70 ng/mL à 2 mcg/kg; 16,2 à 31,5 ng/mL à 40 mcg/kg</p> <p>↑ de la formation d'os trabéculaire dans les fémurs dans tous les groupes traités.</p> <p>↑ du taux sanguin de calcium ionisé dans tous les groupes traités.</p> <p>Modifications minimales à modérées dans les tubules rénaux et l'interstitium médullaire à des doses \geq 10 mcg/kg.</p> <p>Expansion minimale de l'interstitium médullaire chez les femelles ayant reçu la dose de 2 mcg/kg.</p> <p>↑ du poids relatif des reins chez les femelles ayant reçu les doses de 20 ou 40 mcg/kg.</p> <p>NOAEL = 2 mcg/kg</p>

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

Espèce, souche	Nombre/sexe / groupe; âge	Dose (mcg/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	<p>C_{max} : 0,15 ng/mL à 0,5 mcg/kg; 4,51 ng/mL à 10 mcg/kg.</p> <p>↑ de l'incidence des taux élevés d'IgG spécifiques de la téréparatide (aucun animal sur 8 dans le groupe témoin comparativement à 6 animaux sur 8 à la dose de 10 mcg/kg).</p> <p>↑ 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 mcg/kg.</p> <p>↑ 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 mcg/kg et chez une femelle dans chacun des groupes ayant reçu les doses de 0,5 et 2 mcg/kg.</p> <p>NOAEL = 2 mcg/kg</p>

Tableau 16 : Tériparatide – Études de cancérogénicité

Espèce, souche	Nombre/sexes / groupe; âge	Dose (mcg/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 mcg/kg; 17,1 ng-h/mL à 75 mcg/kg. ↑ des nodules dans les pattes, signes neurologiques liés aux néoplasmes osseux à toutes les doses. ↑ exagérée de l'ostéof ormation 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 20mois 24mois	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Concentrations plasmatiques Analyses quantitatives des os Histopathologie osseuse	Concentration plasmatique à 5 mcg/kg = 1,12 à 1,36 ng/mL. Concentration plasmatique à 30 mcg/kg = 7,39 à 11,40 ng/mL. ↑ exagérée de l'ostéof ormation à toutes les doses. Aucune tumeur osseuse décelée chez des rats pubères âgés de 6 mois ayant reçu des doses de 5 mcg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois ↑ des tumeurs osseuses décelées chez des rats im pubères âgés de 2 mois qui ont reçu 30 mcg/kg/jour pendant 24 mois ou 5 ou 30 mcg/kg/jour pendant 6 mois ↑ des tumeurs osseuses décelées chez des rats pubères âgés de 6 mois qui ont reçu 30 mcg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois.

Tableau 17 : Téréparatide - Études de mutagénicité

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

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

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/groupe; âge	Dose (mcg/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 mcg/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 mcg/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 6 ^e 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 mcg/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 mcg/kg

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

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/groupe; âge	Dose (mcg/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 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie des foetus	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 foetus. NOAEL = 1 000 mcg/kg
Souris, CD-1 Segment II	30 femelles gravides; 12 sem.	0, 30, 225, 1 000	Sous-cutanée	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie des foetus	↑ de la consommation alimentaire à 225 et 1 000 mcg/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 foetus. NOAEL = 1 000 mcg/kg

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

Espèce, souche/type d'étude	Nombre/groupe; âge	Dose (mcg/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 7 ^e au 19 ^e jour de la gestation	Survie Observations cliniques Poids corporel Consommation alimentaire Paramètres reproductifs et utérins Viabilité, poids et morphologie externe des fœtus	<p>↓ de la survie à 100 mcg/kg.</p> <p>↑ du taux sanguin de calcium ionisé dans tous les groupes traités.</p> <p>Fœtus entièrement résorbés chez toutes les femelles survivantes aux doses ≥ 10 mcg/kg et chez 1 femelle à 3 mcg/kg.</p> <p>↓ du nombre de fœtus vivants par portée à 3 mcg/kg.</p> <p>NOAEL = < 3 mcg/kg</p>
Rat, CD Segment II/III	25 femelles gravides; adultes	0, 30, 225, 1 000	Sous-cutanée	Du 6 ^e jour de gestation au 20 ^e 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	<p>Rougeur des extrémités chez toutes les femelles traitées.</p> <p>↓ du poids corporel des petits au 14^e jour après la naissance chez les femelles de la génération F₁ à 1 000 mcg/kg.</p> <p>↓ de l'activité motrice au 23^e et au 60^e jours après la naissance chez les petits de la génération F₁ à 1 000 mcg/kg.</p> <p>Retard de croissance chez les mâles de la génération F₁ à 1 000 mcg/kg et chez les femelles de la génération F₁ aux doses ≥ 225 mcg/kg.</p> <p>NOAEL – Mère/reproduction = 1 000 mcg/kg</p> <p>NOAEL – Développement = 30 mcg/kg</p>

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

Type d'étude	Espèce, souche	Nombre/sexes / groupe; âge	Dose (mcg/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 mcg/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 mcg/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 78 ^e 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 téréparatide n'a été observée dans les reins.
Étude de l'innocuité	Chien, Beagle	4 femelles; 7 à 28 mois	0, 600, 1 800 mcg par voie transmuqueuse; 2 mcg/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 mcg/kg par voie sous-cutanée). La dose de 2 mcg/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/sex / groupe; âge	Dose (mcg/kg/jou r)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Étude de l'innocuité	Chien, Beagle	4 femelles; 6 à 12 mois	0, 600, 1 800 mcg par voie transmuqueuse; 0,5 mcg/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 mcg par voie orale. Azotémie accompagnée d'une hypercalcémie manifeste chez 1 chien ayant reçu 1 800 mcg par voie orale.

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 J, Josse R. 2002. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*: 167 (10 suppl).
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. Dugaard 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.
37. Monographie de Produit – FORTEO® [tériparatide injectable (source ADNr)]. Eli Lilly Canada Inc., N° de contrôle : 128554, Date d'approbation : 9 février 2010.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-TERIPARATIDE INJECTABLE
tériparatide injectable, USP

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 d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament :

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE est un médicament délivré sur ordonnance qui traite l'ostéoporose en formant du nouveau tissu osseux. APO-TERIPARATIDE INJECTABLE est approuvé pour le traitement de l'ostéoporose sévère tant chez les hommes que chez les femmes ménopausées. APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 :

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE forme le nouveau tissu osseux plus rapidement que l'ancien tissu n'est perdu. Avec l'utilisation continue d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, vos os deviendront plus résistants et le risque de fracture sera réduit.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Prenez APO-TERIPARATIDE INJECTABLE seulement si votre médecin vous l'a prescrit.

Ne prenez pas APO-TERIPARATIDE INJECTABLE si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à la tériparatide ou à un autre ingrédient d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE;
- 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 médicamenteux :

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE renferme de la tériparatide, qui est identique au fragment actif d'une hormone naturelle appelée parathormone ou PTH.

Ingrédients non médicinaux :

En plus de la tériparatide, qui est l'ingrédient actif, APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 :

APO-TERIPARATIDE INJECTABLE est une solution stérile pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre de 2,4 mL préassemblée dans un stylo-injecteur jetable. Un millilitre de solution renferme 250 mcg de tériparatide. Chaque stylo muni d'une cartouche permet d'administrer 20 mcg d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE) 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avait été prescrit. On ne sait pas si le traitement par APO-TERIPARATIDE INJECTABLE augmente le risque de développer un ostéosarcome. Si vous avez quelque préoccupation que ce soit au sujet de l'innocuité d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. Ce stylo prérempli permet d'administrer une dose pré-réglée de 20 mcg.
- Prenez APO-TERIPARATIDE INJECTABLE une fois par jour, par voie sous-cutanée, en vous l'injectant dans la cuisse ou le ventre.
- Vous pouvez injecter APO-TERIPARATIDE INJECTABLE à n'importe quelle heure. Pour vous aider à ne pas oublier vos injections, prenez toujours APO-TERIPARATIDE INJECTABLE au même moment de la journée (par exemple, au coucher).
- Comme l'indique le guide de l'utilisateur du stylo, vous devez vous injecter APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 qu'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. Demandez à votre médecin combien de calcium et de vitamine D vous devriez prendre par jour.
- Vous pouvez prendre APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avec ou sans aliments ou boissons.
- Gardez tout médicament, y compris APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, hors de la portée des enfants.
- Le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne partagez jamais un stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avec d'autres personnes, même si elles sont atteintes d'une maladie semblable à la vôtre. Ces personnes doivent demander à leur médecin si APO-TERIPARATIDE INJECTABLE leur convient ou non. APO-TERIPARATIDE INJECTABLE n'a été prescrit que pour vous.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

- La plupart des effets secondaires d'APO-TERIPARATIDE INJECTABLE sont légers. Les effets secondaires le plus souvent signalés avec APO-TERIPARATIDE INJECTABLE 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 APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, veuillez consulter votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) – ce site vous informera sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie du produit complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la notice au site <http://www.apotex.com/ca/fr/products>

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 1 mai 2020

Pr APO-TERIPARATIDE INJECTABLE
 tériparatide injectable, USP

Guide de l'utilisateur

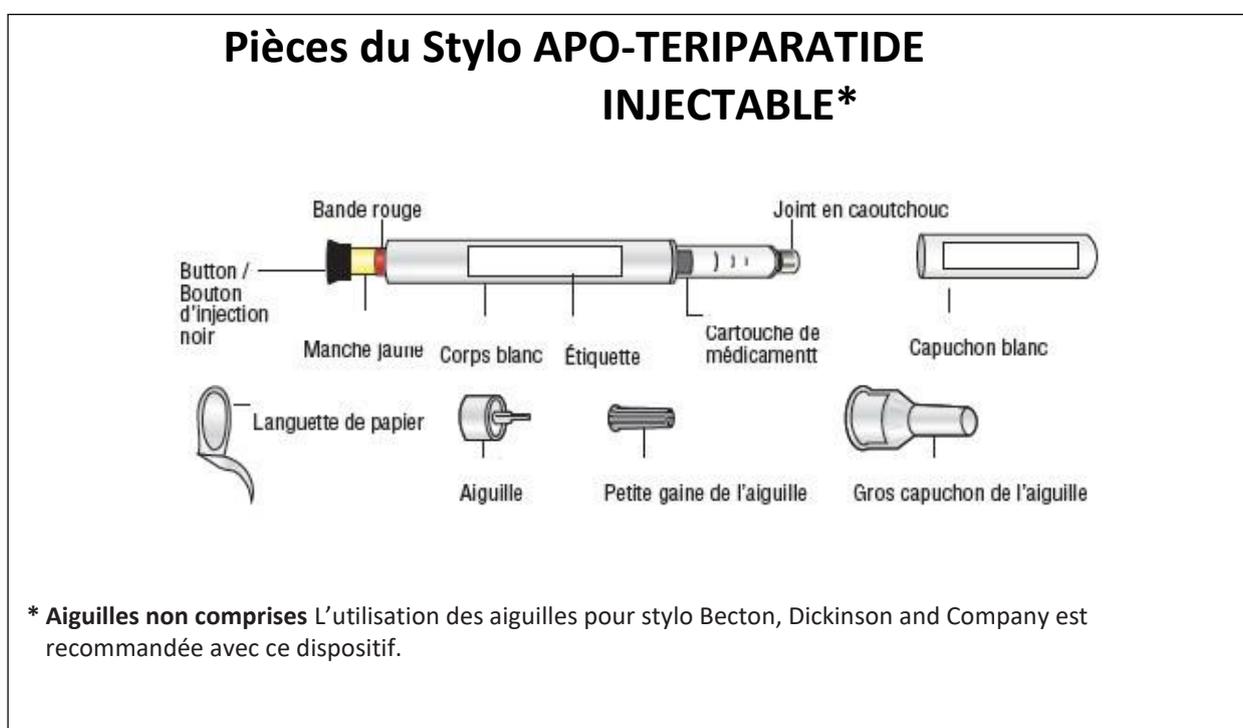
Avant d'utiliser votre nouveau stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, assurez-vous de lire au complet le recto et le verso de ce Guide de l'utilisateur. Suivez attentivement les directives lors de l'utilisation de votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE.

En raison du risque de transmission d'agents infectieux, ne partagez pas votre stylo ou vos aiguilles.

Votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE contient suffisamment de médicament pour 28 jours.

Inscrivez la date de votre première injection ici : / / .

Mettez le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation.



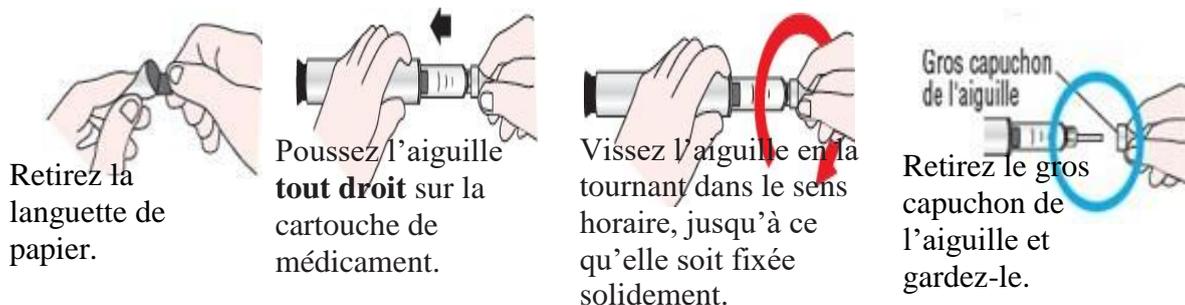
Lavez-vous toujours les mains avant chaque injection. Préparez le site d'INJECTION selon les instructions de votre professionnel de la santé.

1

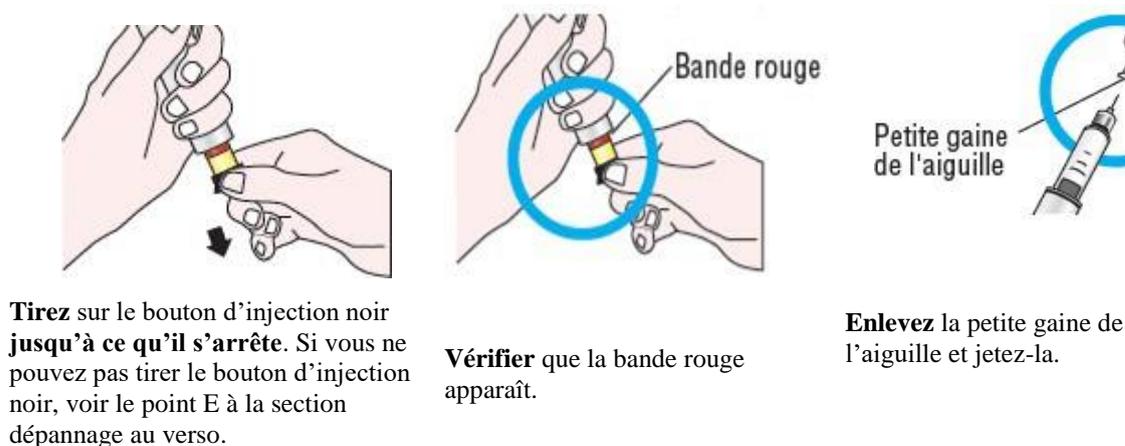
Enlevez le capuchon blanc

Après avoir enlevé le capuchon blanc, utilisez un tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le joint en caoutchouc du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE.

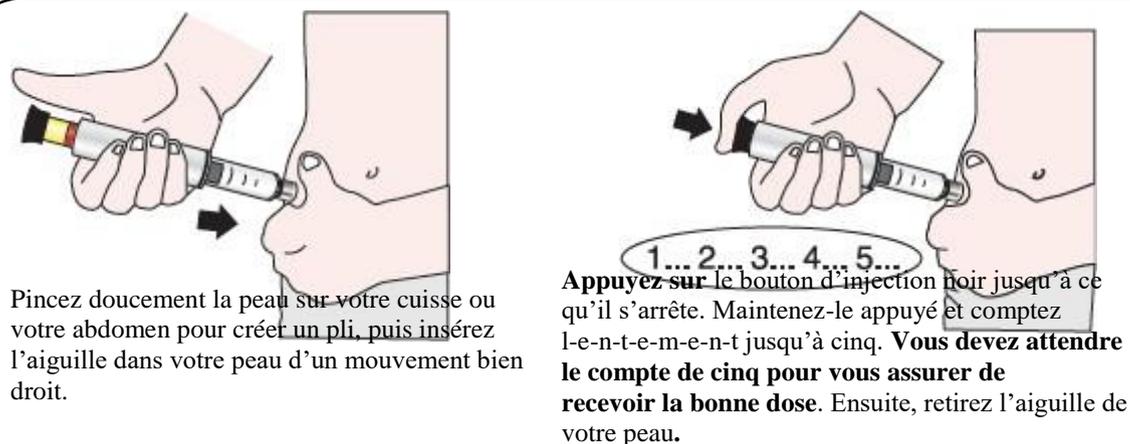
2
Fixez
une nouvelle
aiguille



3
Sélectionnez
la dose



4
Injectez la
dose



IMPORTANT

5

Confirmez la dose



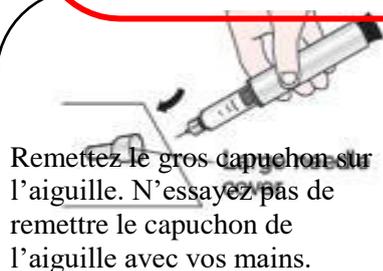
Après avoir terminé l'injection :
Une fois que l'aiguille est retirée de votre peau, enlevez votre pouce du bouton d'injection noir. **Vérifiez** que le bouton d'injection noir est entièrement enfoncé. Si vous ne voyez pas le manche jaune, vous avez terminé la procédure d'injection correctement.



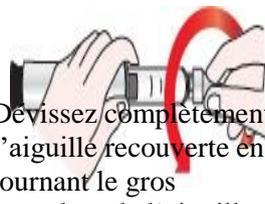
Vous **NE** devriez **PAS** voir le manche jaune du tout. Si vous voyez une partie du manche jaune et que vous avez déjà fait votre injection, ne vous injectez pas une deuxième fois le même jour. Vous **DEVEZ** plutôt **remettre le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE à zéro** (voir le point A à la section dépannage au verso).

6

Retirez l'aiguille



Remettez le gros capuchon sur l'aiguille. N'essayez pas de remettre le capuchon de l'aiguille avec vos mains.



Dévissez complètement l'aiguille recouverte en tournant le gros capuchon de l'aiguille de trois à cinq fois dans le sens anti-horaire..



Retirez l'aiguille, puis jetez-la dans un contenant non perforable



Remettez le capuchon sur le stylo. Rangez le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE dans le réfrigérateur tout de suite après l'avoir utilisé.

Pour de plus amples renseignements ou pour toute question, voir au verso.



APO-TERIPARATIDE INJECTABLE INJECTION
 tériparatide injectable, USP

Troubleshooting

Problème

A. Je vois toujours le manche jaune après avoir appuyé sur le bouton d'injection noir. Comment puis-je réinitialiser mon stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE?



Solution

- Suivez les étapes ci-dessous pour remettre le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE à zéro.**
- 1. Si vous avez déjà fait votre injection, NE vous injectez PAS une deuxième fois le même jour.**
 - 2. Enlevez l'aiguille.**
 - 3. Fixez une nouvelle aiguille, retirez le gros capuchon de l'aiguille et gardez-le.**
 - 4. Tirez sur le bouton d'injection noir jusqu'à ce qu'il arrête. Vérifier que la bande rouge apparaît.**
 - 5. Enlevez la petite gaine de l'aiguille et jetez-la.**
 - 6. Pointez l'aiguille vers le bas dans un contenant vide et appuyez sur le bouton d'injection noir jusqu'à ce qu'il s'arrête. Maintenez le bouton d'injection enfoncé et comptez lentement jusqu'à cinq. Vous pourriez voir un petit jet ou une goutte de liquide. **Lorsque vous avez fini, le bouton d'injection noir devrait être complètement rentré.****
 - 7. Si vous voyez toujours le manche jaune, veuillez contacter votre professionnel de la santé ou téléphoner au 1-800-667-4708.**
 - 8. Mettez le gros capuchon de l'aiguille sur l'aiguille. Dévissez complètement l'aiguille en tournant le capuchon de l'aiguille de trois à cinq fois dans le sens anti-horaire. Retirez le capuchon, puis jetez-le selon les directives de votre fournisseur de soins de santé. Mettez le capuchon blanc en place, puis rangez votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE dans le réfrigérateur.**

Pour éviter ce problème, **utilisez toujours une NOUVELLE aiguille pour chaque injection, et appuyez sur le bouton d'injection noir pour l'enfoncer complètement en comptant l-e-n-t-e-m-e-n-t jusqu'à cinq.**

B. Comment puis-je savoir si mon stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE fonctionne?



Le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE est conçu pour injecter une dose complète chaque fois qu'il est utilisé selon les instructions dans le Guide de l'utilisateur.

Le bouton d'injection noir doit être complètement enfoncé pour montrer que la totalité de la dose de médicament contenue dans le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE a été injectée.

Utilisez une nouvelle aiguille à chaque injection pour vous assurer que votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE fonctionne correctement.

C. Je vois une bulle d'air dans mon stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE.



Une petite bulle d'air n'a aucune incidence sur votre dose et ne présente aucun danger pour vous. Vous pouvez continuer à injecter votre dose comme d'habitude.

D. Que dois-je faire si je n'arrive pas à enlever l'aiguille?



1. Remettez le gros capuchon sur l'aiguille.
2. Utilisez le gros capuchon pour dévisser l'aiguille.
3. Dévissez complètement l'aiguille tournant le gros capuchon de l'aiguille de trois à cinq fois dans le sens anti-horaire.
4. Si vous ne pouvez toujours pas enlever l'aiguille, demandez à une autre personne de vous aider.

E. Que dois-je faire si j'ai du mal à tirer sur le bouton d'injection noir?



Utilisez un nouveau stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE pour vous administrer votre dose selon les directives de votre fournisseur de soins de santé. Lorsque le bouton d'injection noir devient difficile à tirer, cela signifie que votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE ne contient pas suffisamment de médicament pour une autre dose. Il est possible que vous voyiez encore un peu de médicament dans la cartouche.

Nettoyage et entreposage

Comment nettoyer votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE

- Essuyez l'extérieur du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avec un linge humide.
- N'immergez pas le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE dans l'eau. Il ne faut pas le laver ni le nettoyer avec un liquide quelconque.

Comment entreposer votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE

- Rangez le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE dans le réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation. Lisez et suivez les directives du dépliant de Renseignements pour le consommateur sur la façon de conserver le médicament.
- Ne rangez pas le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE alors qu'une aiguille y est encore fixée. Cela peut entraîner la formation de bulles d'air dans la cartouche de médicament.
- Rangez votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE avec le capuchon blanc en place.
- Ne congelez pas le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. Si le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE a été congelé, jetez-le et utilisez-en un nouveau.
- Si le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE a été laissé hors du réfrigérateur, ne le jetez pas. Rangez le stylo dans le réfrigérateur, puis communiquez avec Apotex au 1-800 667-4708.

Mise au rebut des aiguilles et des dispositifs

Mise au rebut des aiguilles et du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE

- Avant de mettre le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE au rebut, assurez-vous d'enlever l'aiguille.
- Jetez votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE et les aiguilles usagées selon les instructions de votre professionnel de la santé et les politiques locales ou institutionnelles.
- Jetez le stylo-injecteur 28 jours après la première utilisation.

Autres remarques importantes

- Le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE contient du médicament pour 28 jours.
- Ne transférez pas le contenu du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE dans une seringue. Cela pourrait faire en sorte que vous preniez la mauvaise dose de médicament.
- Lisez et suivez les instructions présentées dans dépliant de Renseignements pour *Renseignements pour le consommateur* sur la façon de conserver le médicament. le consommateur afin d'utiliser correctement votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE.
- Examinez l'étiquette du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE pour vous assurer que vous avez le bon médicament et qu'il n'est pas périmé.
- N'utilisez pas le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE s'il semble endommagé. Examinez le médicament dans la cartouche du stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE. Si le médicament n'est pas limpide et incolore, ou s'il contient des particules, ne l'utilisez pas. Communiquez avec Apotex si vous remarquez un de ces défauts (voir la section Coordonnées).
- Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection.
- Lors de l'injection, vous pouvez entendre un ou plusieurs clics – c'est normal.
- Ne partagez pas votre médicament.
- Il n'est pas recommandé que les personnes aveugles ou celles qui ont des troubles de la vision utilisent le stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE sans l'aide d'une personne

Coordonnées

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'aide avec votre stylo APO-TERIPARATIDE INJECTABLE, contactez votre professionnel de la santé ou téléphoner au 1-800 667-4708.

Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

<http://www.apotex.com/ca/fr/products>

Dernière révision : 1 mai 2020