RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide*.

Un stylo prérempli de 2,4 mL contient 600 microgrammes de tériparatide (correspondant à 250 microgrammes par mL).

*Tériparatide, rhPTH (1-34), produit sur *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant.
Le tériparatide est identique à la séquence des 34 acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine endogène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore, limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FORSTEO est indiqué chez les adultes.

Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1) : ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 24 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORSTEO.

Populations particulières

Patients avec une insuffisance rénale
FORSTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORSTEO doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère.

Patients avec une insuffisance hépatique
Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 5.3). Par conséquent, FORSTEO doit être utilisé avec prudence.

Population pédiatrique et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées
La sécurité et l'efficacité de FORSTEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. FORSTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans ou chez l'adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Personnes âgées
Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

FORSTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection (voir rubrique 6.6).
Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Hypercalcémie pré-existante
- Insuffisance rénale sévère
- Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique.
- Elévation inexpliquée des phosphatases alcalines
- Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant
- Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre-indiqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Calcémie et calciurie

Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tériparatide. Après chaque dose de tériparatide, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORSTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement.

FORSTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORSTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo.

Lithiase urinaire

FORSTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORSTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

Hypotension orthostatique

Dans des études cliniques de courte durée avec FORSTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement.

Insuffisance rénale

La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

Population de jeunes adultes

Les données d'utilisation de FORSTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées (voir rubrique 5.1). Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORSTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORSTEO doit être interrompu.

Durée de traitement

Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide (voir rubrique 5.3). Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans une étude menée chez 15 sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de FORSTEO n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine. Cependant, des notifications de cas sporadiques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par FORSTEO, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.

FORSTEO a fait l'objet d'études d'interactions pharmacodynamiques avec l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

L'association de raloxifène ou d'un traitement hormonal substitutif avec FORSTEO n'a pas modifié les effets de FORSTEO sur la calcémie ou la calciurie, ni les effets indésirables cliniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORSTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORSTEO doit être interrompu.

Grossesse

FORSTEO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

FORSTEO est contre-indiqué pendant l'allaitement. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.

Fertilité

Des études chez le lapin ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'effet du tériparatide sur le développement du fœtus humain n'a pas été étudié. Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FORSTEO n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une hypotension orthostatique transitoire ou une sensation vertigineuse a été observée chez certains patients. Ces patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FORSTEO sont : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses.

Liste tabulée des effets indésirables

Parmi les patients inclus dans les essais cliniques menés avec le tériparatide, il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 82,8 % des patients sous FORSTEO et 84,5% des patients sous placebo.

Les effets indésirables liés à l'utilisation du tériparatide dans les essais cliniques portant sur l'ostéoporose et à l'exposition après commercialisation sont résumés dans le tableau ci-dessous. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique *Fréquent* : Anémie
Affections du système immunitaire *Rare* : Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition *Fréquent* : Hypercholestérolémie *Peu fréquent* : Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/L, hyperuricémie *Rare* : Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L
Affections psychiatriques *Fréquent* : Dépression
Affections du système nerveux *Fréquent* : Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe *Fréquent* : Vertiges
Affections cardiaques *Fréquent* : Palpitations *Peu fréquent* : Tachycardie
Affections vasculaires *Fréquent* : Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales *Fréquent* : Dyspnée *Peu fréquent* : Emphysème
Affections gastro-intestinales *Fréquent* : Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien *Peu fréquent* : Hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané *Fréquent* : Hypersudation
Affections musculo-squelettiques et systémiques *Très fréquent* : Douleurs dans les membres *Fréquent* : Crampes musculaires *Peu fréquent* : Myalgies, arthralgies, crampes/douleurs dorsales*
Affections du rein et des voies urinaires *Peu fréquent* : Incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse, lithiase rénale *Rare* : Insuffisance rénale/dysfonction rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration *Fréquent* : Fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations légères et transitoires au site d'injection incluant douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur. *Peu fréquent* : Erythème au site d'injection, réaction au site d'injection *Rare* : Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, œdèmes (principalement périphériques).
Investigations *Peu fréquent* : Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines

* Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés avec une différence de fréquence ≥ 1 % par rapport au placebo : vertiges, nausées, douleurs dans les membres, sensations vertigineuses, dépression, dyspnée.

FORSTEO augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par FORSTEO avaient une uricémie au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales, par rapport à 0,7 % des patientes sous placebo. Cependant, cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire.

Dans un vaste essai clinique des anticorps dirigés contre tériparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant FORSTEO. Généralement, les anticorps ont été détectés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur taux a diminué après l'arrêt du traitement. Chez ces patientes, il n'a pas été mis en évidence de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la calcémie ou sur les variations de densité minérale osseuse (DMO).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

FORSTEO a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 100 microgrammes et à des doses répétées allant jusqu'à 60 microgrammes/jour pendant 6 semaines.

Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie différée dans le temps et un risque d'hypotension orthostatique. Peuvent aussi survenir : nausées, vomissements, sensations vertigineuses et céphalées.

Cas de surdosage basés sur les notifications spontanées après commercialisation

De ces notifications, ont été retenus des cas d'erreur d'administration où la quantité totale de tériparatide contenue dans le stylo (jusqu'à 800 microgrammes) a été injectée en une seule fois. Ont été observés des effets indésirables transitoires comme nausées, faiblesse/somnolence et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès lié à un surdosage n'a été rapporté.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour FORSTEO. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par FORSTEO, de surveiller la calcémie et de mettre en œuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Homéostasie du calcium, hormones parathyroïdiennes et analogues, Code ATC : H05 AA02.

Mécanisme d'action

La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. FORSTEO (rhPTH(1-34)) représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Effets pharmacodynamiques

FORSTEO est un agent de la formation osseuse, destiné au traitement de l'ostéoporose. Les effets de FORSTEO sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'administration de FORSTEO une fois par jour accroît l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical, en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

Efficacité clinique

Facteurs de risque
L'identification des femmes et des hommes à risque élevé de fractures qui pourraient bénéficier d'un traitement doit être faite sur la base des facteurs de risque indépendants, par exemple, une densité minérale osseuse (DMO) basse, l'âge, des antécédents de fractures, des antécédents familiaux de fracture de hanche, un remodelage osseux élevé ou un indice de masse corporelle bas.

Les femmes non ménopausées atteintes d'ostéoporose cortisonique doivent être considérées à haut risque de fractures en présence d'antécédent de fractures ou de facteurs de risque multiples les exposant à un risque fracturaire élevé (comme une faible densité osseuse [exemple, T score ≤−2], un traitement prolongé à fortes doses de corticoïdes [exemple, ≥7,5 mg/jour pour une durée d'au moins 6 mois], une forte activité de la maladie sous-jacente, de faibles taux de stéroïdes sexuels).

Ostéoporose post ménopausique

L'étude pivot a inclus 1 637 femmes ménopausées (âge moyen de 69,5 ans). A l'inclusion, quatre-vingt-dix pour cent des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne une densité minérale osseuse lombaire à 0,82 g/cm^2 (équivalente à un T score à -2,6 DS). Un supplément en calcium (1 000 mg par jour) et en vitamine D (au moins 400 UI par jour) a été fourni à toutes les patientes. Pour une période de traitement par FORSTEO allant jusqu'à 24 mois (médiane : 19 mois), les résultats démontrent une réduction fracturaire statistiquement significative (Tableau 1). Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 11 femmes ont du être traitées pendant une période médiane de 19 mois.

Tableau 1

Incidence des fractures chez les femmes ménopausées :			
	Placebo (N=544) (%)	FORSTEO (N=541) (%)	Risque relatif (IC à 95%) *vs* placebo
Nouvelle fracture vertébrale (≥ 1)[a]	14,3	5,0[b]	0,35 (0,22 - 0,55)
Fractures vertébrales multiples (≥ 2)[a]	4,9	1,1[b]	0,23 (0,09 - 0,60)
Fractures périphériques par fragilité osseuse[c]	5,5	2,6[d]	0,47 (0,25 - 0,87)
Principales fractures périphériques par fragilité osseuse[c] (hanche, radius, humérus, côtes et bassin)	3,9	1,5[d]	0,38 (0,17 - 0,86)

Abréviations : N= nombre de patientes randomisées affectées à chaque groupe de traitement ; IC=intervalle de confiance

[a] L'incidence des fractures vertébrales a été évaluée sur 448 patientes dans le groupe placebo et 444 patientes dans le groupe traité par FORSTEO présentant des radiographies à l'inclusion et en suivi.
[b] $p \leq 0,001$ *vs* placebo
[c] une réduction significative de l'incidence des fractures de hanche n'a pas été démontrée
[d] $p \leq 0,025$ *vs* placebo

Après 19 mois de traitement (durée médiane) la densité minérale osseuse (DMO) a augmenté au niveau du rachis lombaire et de la hanche totale respectivement de 9 % et 4 % par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Prise en charge post traitement : suite à l'arrêt de traitement par FORSTEO, 1 262 femmes ménopausées de l'étude pivot ont participé à une étude de suivi. L'objectif principal de cette étude était de recueillir des données de sécurité sur FORSTEO. Durant cette période d'observation, d'autres traitements contre l'ostéoporose étaient autorisés et une évaluation complémentaire des fractures vertébrales a été réalisée.

Au cours d'une période d'une durée médiane de 18 mois après l'arrêt de FORSTEO, une réduction de 41 % du nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale ($p = 0,004$) par rapport au placebo a été observée.

Dans une étude en ouvert, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant eu une fracture par fragilité osseuse au cours des 3 dernières années (83 % avaient reçu un traitement ostéoporotique antérieur) ont été traitées par FORSTEO pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. A 24 mois, l'augmentation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion, au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral était respectivement de 10,5 %, 2,6 % et 3,9 %. L'augmentation moyenne de la DMO entre 18 et 24 mois était respectivement de 1,4 %, 1,2 % et 1,6 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral.

Une étude de phase 4 d'une durée de 24 mois, randomisée, en double aveugle et contrôlée avec un comparateur a inclus 1 360 femmes ménopausées avec un diagnostic d'ostéoporose. 680 sujets ont été randomisés dans le bras Forsteo et 680 sujets ont été randomisés dans le bras risédronate par voie orale à 35 mg/semaine. A l'inclusion, les femmes avaient une moyenne d'âge de 72,1 ans et avaient une médiane de 2 fractures vertébrales prévalentes ; 57,9 % des patientes ont reçu un traitement antérieur à base de biphosphonate et 18,8 % ont pris un traitement concomitant de glucocorticoïdes pendant l'étude. 1 013 (74,5 %) patientes ont atteint le suivi des 24 mois. La dose cumulative moyenne (médiane) de glucocorticoïdes était de 474,3 (66,2) mg dans le bras de tériparatide et de 898,0 (100,0) mg dans le bras du risédronate. La prise de vitamine D moyenne (médiane) était de 1 433 UI/jour (1 400 UI/jour) dans le bras de tériparatide et était de 1 191 UI/jour (900 UI/jour) dans le bras du risédronate. Pour les sujets qui avaient des radiographies de la colonne vertébrale à l'inclusion et pendant le suivi, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales était de 28/516 (5,4 %) chez les patientes traitées par Forsteo et de 64/533 (12,0%) chez les patientes traitées par risédronate, Risque Relatif = 0,44 (IC 95% : 0,29 – 0,68), $p < 0,0001$. L'incidence cumulative de l'ensemble des fractures cliniques (fractures cliniques vertébrales et périphériques) était de 4,8 % chez les patientes traitées par Forsteo et de 9,8 % chez les patientes traitées par risédronate, Hazard Ratio = 0,48 (IC 95% : 0,32-0,74), $p = 0,0009$.

Ostéoporose masculine
437 patients (âge moyen 58,7 ans) atteints d'ostéoporose hypogonadique (définie par un taux matinal faible de testostérone libre ou une FSH ou une LH élevée) ou idiopathique ont été inclus dans un essai clinique. A l'inclusion, les T scores moyens de la densité minérale osseuse au rachis et au col fémoral étaient respectivement de -2,2 DS et -2,1 DS. A l'inclusion, 35 % des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale et 59 % avaient une fracture périphérique.

Tous les patients ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. La DMO mesurée au rachis lombaire a significativement augmenté dès 3 mois de traitement. Après 12 mois, la DMO au rachis lombaire et à la hanche totale a augmenté respectivement de 5 % et de 1 %

par rapport au placebo. Cependant aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.

Ostéoporose cortisonique
L'efficacité de FORSTEO chez les hommes et les femmes (N=428) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (équivalent à 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins 3 mois) a été démontrée au cours de la phase principale de 18 mois d'une étude randomisée d'une durée de 36 mois, effectuée en double-aveugle et contrôlée par un comparateur actif (alendronate 10 mg/jour). A l'inclusion, 28 % des patients avaient une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques. Tous les patients recevaient 1 000 mg de calcium par jour et 800 UI de vitamine D par jour.

Cette étude a inclus des femmes ménopausées (N=277), des femmes non ménopausées (N=67), et des hommes (N=83). A l'inclusion, l'âge moyen des femmes ménopausées était de 61 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,7, la dose médiane de traitement était de 7,5 mg/jour équivalent prednisone, et 34 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; l'âge moyen des femmes non ménopausées était de 37 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,5, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 9 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; enfin, l'âge moyen des hommes était de 57 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,2, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 24 % d'entre eux avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques.

Soixante-neuf pour cent des patients ont terminé la phase principale de 18 mois. Au terme de ces 18 mois, FORSTEO avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2 %) comparativement à l'alendronate (3,4 %) (p<0,001). FORSTEO a entrainé une augmentation de la DMO au niveau de la hanche totale (3,6 %) comparativement à l'alendronate (2,2 %) (p<0,01), de même que pour la DMO au col fémoral (3,7 %) comparativement à l'alendronate (2,1 %) (p<0,05). Chez les patients traités avec tériparatide, la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral a augmenté respectivement de 1,7 %, 0,9 % et 0,4 % entre 18 et 24 mois.

A 36 mois, l'analyse de radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous FORSTEO a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7 %) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe FORSTEO (1,7 %) (p=0,01). De plus, 15 patients sur 214 dans le groupe alendronate (7,0 %) avaient eu une fracture périphérique comparés à 16 patients sur 214 dans le groupe FORSTEO (7,5 %) (p=0,84).

Chez les femmes non ménopausées, l'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la fin de 18 mois d'étude était significativement plus importante dans le groupe FORSTEO comparativement au groupe alendronate au niveau du rachis lombaire (4,2 % *versus* -1,9 % ; p<0,001) et de la hanche totale (3,8 % versus 0,9 % ; p=0,005). Cependant, aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution est voisin de 1,7 L/kg. La demi-vie de FORSTEO est d'environ 1 heure après injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection.

Biotransformation

Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec FORSTEO toutefois le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal.

Elimination

FORSTEO est éliminé par clairance hépatique et extra-hépatique (environ 62 L/h chez les femmes et 94 L/h chez les hommes).

Sujets âgés

Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans). Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune génotoxicité n'a été rapportée avec le tériparatide au cours d'une série de tests standard.
Le tériparatide n'a eu aucun effet tératogène chez le rat, la souris ou le lapin. Aucun effet important n'a été observé chez des rates ou souris gravides auxquelles a été administré le tériparatide à des doses quotidiennes de 30 à 1 000 µg/kg. Cependant, une résorption fœtale et une taille réduite de la portée ont été observées chez des lapines gravides auxquelles ont été administrées des doses quotidiennes de 3 à 100 µg/kg. L'embryotoxicité observée pourrait être reliée à une sensibilité beaucoup plus grande du lapin aux effets de la PTH sur le calcium ionisé sanguin par rapport aux rongeurs.

Des rats traités pendant presque toute leur durée de vie par des injections quotidiennes ont présenté une augmentation excessive dose-dépendante de la formation osseuse et une augmentation de l'incidence des cas d'ostéosarcome, dû vraisemblablement à un mécanisme épigénétique. Le tériparatide n'a pas augmenté l'incidence des autres types de tumeurs malignes chez le rat. En raison des différences de physiologie osseuse entre l'être humain et le rat, la pertinence clinique de ces observations est probablement mineure. Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois ou pendant la période de suivi de 3 ans après l'arrêt du traitement. De plus, aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé lors des essais cliniques ou au cours de l'étude de suivi après l'arrêt du traitement.

Les études chez l'animal ont montré qu'une réduction importante du débit sanguin hépatique diminue l'exposition de la PTH au principal système de clivage (les cellules de Küpffer) et, par conséquent, réduit la clairance de la PTH (1-84).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Acétate de sodium (anhydre)
Mannitol
Métacrésol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.
Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans tous les cas. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas congeler.

Ne pas conserver le dispositif avec l'aiguille fixée dessus.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,4 mL de solution en cartouche (verre de Type I siliconé), avec un piston (halobutyl de caoutchouc), un joint (polyisoprène/ bromobutyl de caoutchouc/aluminium) assemblés en stylo jetable.

FORSTEO est disponible en boîtes de 1 ou 3 stylos. Chaque stylo contient 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

FORSTEO est fourni dans un stylo prérempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée à chaque injection. Dans chaque boîte de FORSTEO un manuel d'utilisation décrivant en détail le mode d'emploi du stylo est fourni. Aucune aiguille n'est fournie avec le produit. Le dispositif peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline. Après chaque injection, le stylo FORSTEO doit être remis au réfrigérateur.

Ne pas utiliser FORSTEO si la solution est trouble, colorée ou contient des particules.

Veuillez consulter également le manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/247/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 juin 2003
Date du dernier renouvellement : 13 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14 octobre 2020.

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.