

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kauliv 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide\*.  
Chaque cartouche de 3 mL de solution contient 750 microgrammes de tériparatide (correspondant à 250 microgrammes par mL).

\*Tériparatide, rhPTH (1-34) est produit dans *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 injectable incolore, limpide.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kauliv 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 Kauliv est de 20 microgrammes administrés une fois par jour.

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

La durée totale maximale de traitement avec tériparatide doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 24 mois par tériparatide ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient. D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par tériparatide.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique lié à l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Le tériparatide 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, le tériparatide doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère.

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Enfant et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées*

La sécurité et l'efficacité du tériparatide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Le tériparatide 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.

## Mode d'administration

Kauliv 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). Pour les instructions relatives aux médicaments avant l'administration (voir rubrique 6.6). Les instructions d'utilisation du stylo Kauliv sont également disponibles dans la boîte du stylo 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 préexistante.
- Insuffisance rénale sévère.
- Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique.
- Élévation inexplicquée 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 médicament 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 tériparatide. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement.

Le téraparatide 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 téraparatide n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo.

#### Lithiase urinaire

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

#### Hypotension orthostatique

Dans des essais cliniques de courte durée avec le téraparatide, 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 du téraparatide 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 téraparatide. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par téraparatide doit être interrompu.

#### Durée de traitement

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

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. 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 téraparatide 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 le téraparatide, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.

Le téraparatide 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 au téraparatide n'a pas modifié les effets du téraparatide sur la calcémie ou la calciurie, ni les effets indésirables.

## 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 tériparatide. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par Kauliv doit être interrompu.

### Grossesse

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

### Allaitement

Kauliv 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.

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

Kauliv 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 tolérance

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

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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 tériparatide 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tableau 1. Effets indésirables médicamenteux**

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie

<b>Affections du système immunitaire</b>	Rare	Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent	Hypercholestérolémie
	Peu fréquent	Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l, hyperuricémie
	Rare	Hypercalcémie supérieure à 3,5 mmol/l
<b>Affections psychiatriques</b>	Fréquent	Dépression
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Étourdissements, mal de tête, sciatique, syncope
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Fréquent	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	Dyspnée
	Peu fréquent	Emphysème
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien
	Peu fréquent	Hémorroïdes
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent	Transpiration accrue
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Très fréquent	Douleurs dans les membres
	Fréquent	Crampes musculaires
	Peu fréquent	Myalgie, arthralgie, crampes/douleurs dorsales*
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Incontinence urinaire, polyurie, urgence mictionnelle, néphrolithiase
	Rare	Insuffisance rénale/Altération de la fonction rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Fatigue, douleurs thoracique, asthénie, effets secondaires légers et transitoires au site d'injection, y compris douleur, gonflement, érythème, ecchymoses localisées, prurit et saignement mineur au site d'injection
	Peu fréquent	Érythème au site d'injection, réaction au site d'injection

	Rare	Réactions allergiques éventuelles peu de temps après l'injection : dyspnée aiguë, œdème orofacial, urticaire généralisé, douleurs dans la poitrine, œdème (principalement périphérique)
<b>Investigations</b>	Peu fréquent	Prise de poids, murmure cardiaque, augmentation de la phosphatase alcaline

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

#### Description de certains effets indésirables

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

Le tériparatide augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par tériparatide 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.

Des anticorps anti-médicaments peuvent éventuellement être observés, comme avec d'autres médicaments contenant du tériparatide. 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 le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Signes et symptômes

Le tériparatide 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 un stylo (jusqu'à 750 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 le tériparatide. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par tériparatide, 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: H05AA02.

Kauliv est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mécanisme d'action

La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Le tériparatide (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

Le tériparatide est un agent de la formation osseuse, destiné au traitement de l'ostéoporose. Les effets du tériparatide sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'administration de tériparatide 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 et sécurité cliniques

##### 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  $\leq -2$ ], un traitement prolongé à fortes doses de corticoïdes [exemple,  $\geq 7,5$  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 post-ménopausées (âge moyen de 69,5 ans). À l'inclusion, quatre-vingt-dix pour cent des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne une densité minérale osseuse lombaire à  $0,82 \text{ g/cm}^2$  (équivalente à un T score à  $-2,6 \text{ DS}$ ). 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 tériparatide allant jusqu'à 24 mois (médiane : 19 mois), les résultats démontrent une réduction fracturaire statistiquement significative (Tableau 2). Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 11 femmes ont dû être traitées pendant une période médiane de 19 mois.

**Tableau 2. Incidence des fractures chez les femmes post-ménopausées**

	Placebo (N=544) (%)	Tériparatide (N=541) (%)	Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo



Nouvelle fracture vertébrale ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	14,3	5,0 <sup>b</sup>	0,35 (0,22 - 0,55)
Fractures vertébrales multiples ( $\geq 1$ ) <sup>a</sup>	4,9	1,1 <sup>b</sup>	0,23 (0,09 - 0,60)
Fractures périphériques par fragilité osseuse <sup>c</sup>	5,5 %	2,6 % <sup>b</sup>	0,47 (0,25 - 0,87)
Fractures périphériques majeures par fragilité osseuse <sup>c</sup> (hanche, radius, humérus, côtes et bassin)	3,9 %	1,5 % <sup>b</sup>	0,38 (0,17 - 0,86)

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

<sup>a</sup> L'incidence des fractures vertébrales a été évaluée sur 448 patientes dans le groupe placebo et 444 patientes dans le groupe traité par téraparatide présentant des radiographies à l'inclusion et en suivi.

<sup>b</sup>  $p \leq 0,001$  vs placebo

<sup>c</sup> une réduction significative de l'incidence des fractures de hanche n'a pas été démontrée  
 $p \leq 0,025$  vs placebo

Après 19 mois de traitement (durée médiane) la 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 téraparatide, 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 le téraparatide. 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 du téraparatide, 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 téraparatide pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. À 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 téraparatide et 680 sujets ont été randomisés dans le bras risédronate par voie orale à 35 mg/semaine. À 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 téraparatide 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 téraparatide 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 téraparatide 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 téraparatide 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. À l'inclusion, les T scores moyens de la DMO au rachis et au col fémoral étaient respectivement de -2,2 DS et -2,1 DS. À 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 du téraparatide 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). À 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 post-ménopausées (N=277), des femmes non ménopausées (N=67), et des hommes (N=83). À l'inclusion, l'âge moyen des femmes post-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, le téraparatide avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2 %) comparativement à l'alendronate (3,4 %) ( $p < 0,001$ ). Le téraparatide a entraîné 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 téraparatide, 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.

À 36 mois, l'analyse de radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous téraparatide a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7 %) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe téraparatide (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 téraparatide (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 téraparatide 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 du téraparatide 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 le tériparatide toutefois le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal.

### Élimination

Le tériparatide 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 du tériparatide n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans). Aucune ajustement posologique lié à l'âge n'est nécessaire.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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 microgrammes/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 microgrammes/kg. L'embryotoxicité observée pourrait être liée 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 probablement 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 d'inactivation (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  
Mannitol  
Métacrésol  
Acétate de sodium anhydre  
Acide chlorhydrique dilué (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**

24 mois.

La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

Une fois ouvert, le médicament peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C durant sa période de conservation. Après avoir inséré la cartouche à l'intérieur du stylo, le stylo et la cartouche combinés doivent être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas conserver le stylo avec l'aiguille attachée. Ne pas retirer la cartouche du stylo après la première utilisation. La cartouche, qui se trouve dans le stylo, peut aussi être placée dans la pochette fournie avec le stylo afin de la protéger de la lumière.

En cours d'utilisation, toutes autres conditions de durée et de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans l'emballage en carton extérieur pour la tenir à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Cartouche de 3 mL (cartouche en verre USP de Type I), avec un bouchon-piston (bromobutyl) et un joint (joint en aluminium et en caoutchouc), emballés dans une barquette en plastique scellée par un opercule en aluminium et emballée dans une boîte en carton.

Chaque cartouche contient 3 mL de solution injectable correspondant à 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres).

Conditionnements de 1 cartouche ou 3 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Manipulation

Les cartouches de Kauliv doivent être exclusivement utilisées dans un stylo multidose réutilisable Kauliv Pen. Les aiguilles d'injection ne sont pas fournies avec ce médicament.

Chaque cartouche et stylo doivent être utilisés par un seul patient. Le stylo peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo à usage unique d'un calibre 32 G 4 mm.

Une nouvelle aiguille pour stylo stérile doit être utilisée à chaque injection.

La date de péremption figurant sur l'étiquette de la cartouche doit toujours être vérifiée avant d'insérer la cartouche dans le système Kauliv Pen. Afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, il convient de s'assurer, qu'au moment d'utiliser une nouvelle cartouche, que la date du jour est antérieure d'au moins 28 jours à sa date de péremption.

Avant d'utiliser le dispositif de stylo pour la première fois, le patient doit lire et comprendre les instructions d'utilisation du stylo qui sont fournies avec le stylo.

Après chaque injection, le stylo doit être remis au réfrigérateur. Après la première utilisation, la cartouche ne doit pas être retirée du stylo pendant les 28 jours d'utilisation. Ne pas utiliser Kauliv s'il est ou a été congelé.

Kauliv ne doit pas être transféré dans une seringue. Les cartouches vides ne doivent pas être remplies de nouveau.

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

La date de la première injection doit également être écrite sur l'emballage en carton extérieur de Kauliv (voir l'espace prévu à cet effet sur la boîte : « Première utilisation : »).

Le stylo réutilisable Kauliv est muni d'un sélecteur de dose émettant un clic sonore et d'indicateurs visuels qui permettent de s'assurer que la dose correcte est sélectionnée pour l'amorçage (P) et le réglage de la dose (D).

### Élimination

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**

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

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

EU/1/22/1710/001  
EU/1/22/1710/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Stelis Biopharma Pvt. Ltd. (Unit-1)  
Plot no.293 Bommasandra Jigani link Road,  
Jigani Industrial area,  
Anekal Taluk, Bengaluru – 560 105,  
Inde

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR LA CARTOUCHE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kauliv 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable  
tériparatide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide.  
Chaque cartouche contient 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide acétique glacial, acétate de sodium anhydre, mannitol, métacrésol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique dilué (pour l'ajustement du pH) et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). Consulter la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 cartouche  
3 cartouches

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

A utiliser uniquement avec le stylo Kauliv.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Éliminer la cartouche 28 jours après la première utilisation. Ne pas retirer la cartouche du stylo pendant les 28 jours d'utilisation. La cartouche, qui se trouve dans le stylo, peut aussi être placée dans

la pochette fournie avec le stylo afin de la protéger de la lumière.  
Première utilisation : ...../...../.....

Cartouche 1. .... / ..... / .....  
Cartouche 2. .... / ..... / .....  
Cartouche 3. .... / ..... / .....  
{le texte grisé correspond au conditionnement de 3 cartouches}

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l’emballage extérieur à l’abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

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

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kauliv

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**OPERCULE EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kauliv 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable  
tériparatide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie sous-cutanée {1X}

Voie SC {3X}

À conserver au réfrigérateur

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kauliv 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable  
tériparatide  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 mL

**6. AUTRES**

À conserver au réfrigérateur

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Kauliv 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable** tériparatide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Kauliv et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kauliv
3. Comment utiliser Kauliv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kauliv
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Kauliv et dans quel cas est-il utilisé**

Kauliv contient une substance active, le tériparatide qui est utilisé pour renforcer les os et réduire le risque de fractures en stimulant la formation osseuse.

Kauliv est destiné au traitement de l'ostéoporose chez les adultes. L'ostéoporose est une maladie qui rend vos os fins et fragiles. Cette maladie touche particulièrement les femmes après la ménopause mais peut également toucher les hommes. L'ostéoporose est également fréquente chez les patients recevant des médicaments appelés corticoïdes.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kauliv**

##### **N'utilisez jamais Kauliv**

- si vous êtes allergique au tériparatide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des taux élevés de calcium dans votre sang (hypercalcémie préexistante).
- si vous avez une maladie rénale grave.
- si vous avez déjà eu un cancer des os ou tout autre cancer étendu (métastasé) aux os.
- si vous avez certaines maladies osseuses. Si vous avez une maladie osseuse, parlez-en à votre médecin.
- si vous avez des taux élevés inexplicables de phosphatases alcalines dans votre sang, cela signifie que vous pourriez être atteint de la maladie osseuse de Paget (maladie entraînant des modifications osseuses anormales). En cas de doute, parlez-en à votre médecin.
- si vous avez subi un traitement par radiothérapie au niveau des os.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.



### **Avertissements et précautions**

Kauliv peut provoquer une augmentation du taux de calcium dans votre sang ou dans vos urines.

Adressez-vous à votre médecin avant ou pendant l'utilisation de Kauliv :

- si vous avez continuellement des nausées, des vomissements, une constipation, une baisse d'énergie ou une faiblesse musculaire. Ceci pourrait signifier un excès de calcium dans le sang.
- si vous avez ou avez eu des calculs rénaux.
- si vous avez eu des problèmes rénaux (insuffisance rénale modérée).

Quelques patients ont eu des sensations vertigineuses ou des palpitations après les premières doses de Kauliv. Pour les premières doses, faites l'injection de Kauliv à un endroit où vous pourrez vous asseoir ou vous allongez en cas de sensations vertigineuses.

La durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée.

Avant d'insérer une cartouche dans le système Kauliv Pen, écrivez le numéro de lot de la cartouche et la date de sa première injection sur un calendrier et mentionnez ces informations au moment de signaler les effets secondaires. Vous devez aussi écrire la date de la première injection sur l'emballage extérieur de la cartouche Kauliv (voir l'espace prévu à cet effet sur la boîte : « Première utilisation ») (voir rubrique 3).

Kauliv ne doit pas être utilisé chez les adultes en période de croissance.

### **Enfants et adolescents**

Kauliv ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

### **Autres médicaments et Kauliv**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Cela est important, car certains médicaments (ex : digoxine/digitaline, médicament utilisé dans le traitement des maladies cardiaques) peuvent interagir avec le tériparatide.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser Kauliv si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes une femme susceptible d'avoir des enfants, vous devez utiliser des moyens efficaces de contraception lors du traitement par Kauliv. Si vous êtes enceinte alors que vous utilisez Kauliv, le traitement par Kauliv doit être interrompu. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains patients peuvent ressentir une sensation vertigineuse après l'injection de Kauliv. Si vous ressentez cette sensation vertigineuse, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à la résolution des symptômes.

### **Kauliv contient du sodium**

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

## **3. Comment utiliser Kauliv**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 20 microgrammes (correspondant à 80 microlitres) administrés une fois par jour par injection sous la peau (injection sous-cutanée) au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.

Pour ne pas oublier de prendre votre médicament, effectuez l'injection à peu près à la même heure

chaque jour. Kauliv peut être injecté aux heures des repas. Effectuez une injection de Kauliv chaque jour pendant toute la durée du traitement prescrite par votre médecin. La durée totale de traitement par Kauliv n'excèdera pas 24 mois. Vous ne devez pas recevoir plus de 24 mois de traitement au cours de votre vie.

Votre médecin pourra vous conseiller de prendre Kauliv avec du calcium et de la vitamine D. Votre médecin vous en indiquera la quantité à prendre quotidiennement.

Kauliv peut être administré avec ou sans nourriture.

Les cartouches de Kauliv sont conçues pour être utilisées uniquement avec le stylo multidose Kauliv Pen et les aiguilles de stylo compatibles. Le stylo et les aiguilles à injection ne sont pas fournis avec Kauliv.

Avant la première utilisation, insérer la cartouche dans le stylo (elle est fournie séparément). Pour utiliser correctement ce médicament, il est très important de se conformer étroitement aux instructions d'utilisation détaillées de votre stylo fournies avec ce dernier.

Utilisez une nouvelle aiguille à injection pour chaque injection afin de prévenir toute contamination et jetez de manière sécurisée l'aiguille après utilisation.

Ne conservez jamais votre stylo avec l'aiguille attachée à ce dernier.

Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes.

N'utilisez pas votre stylo de Kauliv pour injecter un autre médicament (par ex., insuline).

Le stylo est conçu pour n'être utilisé qu'avec Kauliv.

Ne remplissez pas de nouveau la cartouche.

Ne transférez pas le médicament dans une seringue.

Vous devez injecter Kauliv peu de temps après avoir sorti du réfrigérateur le stylo avec sa cartouche insérée. Remettez le stylo avec sa cartouche insérée dans le réfrigérateur immédiatement après que vous l'ayez utilisé. Ne retirez pas la cartouche du stylo après chaque utilisation. La cartouche à l'intérieur du stylo peut être replacée dans la pochette fournie afin de la garder à l'abri de la lumière durant toute la période de traitement de 28 jours.

### **Préparation du stylo avant utilisation**

- Afin d'assurer une administration correcte de Kauliv, lisez toujours les instructions d'utilisation de Kauliv Pen, qui sont incluses dans la boîte du stylo.
- Lavez-vous les mains avant de manipuler la cartouche ou le stylo.
- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la cartouche avant de l'insérer dans le stylo. Assurez-vous qu'il reste au moins 28 jours avant sa date de péremption. Insérez la cartouche dans le stylo avant la première utilisation, comme décrit dans les instructions d'utilisation du stylo. Inscrivez le numéro de lot de chaque cartouche et la date de sa première injection sur un calendrier. La date de la première injection doit toujours être notée sur l'emballage en carton extérieur de la cartouche Kauliv (voir l'espace prévu à cet effet sur la boîte : « Première utilisation »).
- Après avoir inséré une nouvelle cartouche et avant la première injection de cette cartouche, amorcez le stylo conformément aux instructions fournies. Assurez-vous de l'amorcer avant chaque dose conformément aux instructions fournies avec le stylo.

### **Injection de Kauliv**

- Avant d'injecter Kauliv, nettoyez votre peau à l'endroit où vous prévoyez de l'injecter (cuisse ou abdomen) conformément aux instructions de votre médecin.
- Pincez délicatement un pli de peau propre et insérez l'aiguille directement dans la peau.
- Enfoncez le bouton et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que l'indicateur de la dose soit revenue à la position initiale.
- Après votre injection, laissez l'aiguille enfoncée dans la peau pendant dix secondes pour vous assurer d'avoir reçu la dose complète.
- Dès que vous avez terminé l'injection, attachez le capuchon de protection extérieure de l'aiguille sur l'aiguille du stylo et vissez le capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour retirer l'aiguille du stylo.

- Remplacez le capuchon sur votre stylo. Laissez la cartouche dans le stylo.

### **Si vous avez utilisé plus de Kauliv que vous n'auriez dû**

Si, par erreur, vous avez utilisé plus de Kauliv que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets attendus liés à un surdosage sont des nausées, des vomissements, des sensations vertigineuses et des maux de tête.

### **Si vous oubliez d'utiliser Kauliv**

Si vous oubliez une injection ou êtes dans l'impossibilité d'utiliser votre médicament à l'heure habituelle, injectez-le dès que possible ce jour-là. N'utilisez pas une dose double pour rattraper une dose oubliée. Ne faites pas plus d'une injection le même jour.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Kauliv**

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Kauliv, parlez-en avec votre médecin. Votre médecin vous conseillera et décidera de la durée de traitement par Kauliv.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

L'utilisation de Kauliv n'est pas recommandée pour les personnes aveugles ou malvoyantes sans l'assistance d'une personne formée à l'utilisation appropriée du stylo.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des douleurs dans les membres (qui peuvent affecter plus d'1 patient sur 10). Les autres effets indésirables fréquents (affectant jusqu'à 1 patient sur 10) comprennent le mal au cœur, les maux de tête et les sensations vertigineuses. Si vous ressentez des étourdissements (sensation de vertige) après l'injection, asseyez-vous ou allongez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Si vous ne vous sentez pas mieux, vous devez contacter un médecin avant de poursuivre le traitement. Des cas de malaise se sont produits suite à l'utilisation de tériparatide.

Si vous avez quelques désagréments au niveau du site d'injection tels que rougeur cutanée, douleur, gonflement, démangeaisons, hématome ou saignement sans gravité (ce qui peut survenir fréquemment), cela devrait disparaître en quelques jours ou semaines. Sinon, prévenez votre médecin.

Rarement (cet effet peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) certains patients ont souffert de réactions allergiques se présentant sous la forme d'essoufflement, de gonflement du visage, d'éruption cutanée et de douleur dans la poitrine. Ces réactions surviennent généralement peu de temps après l'injection. Dans de rares cas, des réactions allergiques graves, et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, incluant l'anaphylaxie peuvent se produire.

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- augmentation du cholestérol sanguin
- dépression
- douleur neurologique dans les jambes
- sensation de faiblesse
- sensation de tête qui tourne
- battements du cœur irréguliers
- essoufflement
- augmentation de la transpiration
- crampes

- perte d'énergie
- fatigue
- douleurs thoraciques
- tension artérielle basse
- brûlures d'estomac (sensation de douleur ou de brûlure juste en-dessous du sternum)
- vomissements
- hernie au niveau du tube qui transporte la nourriture à l'estomac (hernie hiatale)
- taux d'hémoglobine faible ou nombre abaissé de globules rouges (anémie)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- accélération du rythme cardiaque
- bruit anormal du cœur
- essoufflement
- hémorroïdes
- fuites urinaires
- besoin accru d'uriner
- prise de poids
- calculs rénaux
- douleurs musculaires et articulaires. Certains patients ont eu de fortes crampes ou douleurs dans le dos, ayant nécessité une admission à l'hôpital.
- augmentation du taux de calcium dans le sang
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang
- augmentation du taux d'une enzyme appelée phosphatase alcaline

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- diminution de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale
- gonflement principalement au niveau des mains, des pieds et des jambes

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kauliv**

Tenir ce médicament hors de la vue et la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Garder la cartouche dans l'emballage en carton extérieur afin de la tenir à l'abri de la lumière.

Vous pouvez utiliser Kauliv dans un délai de 28 jours après la première injection, tant que l'assemblage stylo/cartouche, avec la cartouche insérée, est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). L'assemblage cartouche/ stylo peut également être placé dans la pochette fournie afin de le garder à l'abri de la lumière.

Éviter de placer la cartouche à proximité du compartiment à glace du réfrigérateur pour éviter la congélation. Ne pas utiliser Kauliv s'il est ou s'il a été congelé.

Chaque cartouche doit être jetée selon la réglementation en vigueur au bout de 28 jours suivant la première utilisation, même si elle n'est pas complètement vide.

Kauliv contient une solution incolore et limpide. N'utilisez pas Kauliv s'il présente des particules solides ou si la solution est trouble ou colorée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kauliv**

- La substance active est le tériparatide. Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide. Chaque cartouche de 3 mL contient 750 microgrammes de tériparatide (correspondant à 250 microgrammes par mL).
- Les autres composants sont : l'acétate de sodium anhydre, l'acide acétique glacial, le mannitol, le métacrésol, l'acide chlorhydrique dilué (pour ajuster le pH), l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Kauliv contient du sodium »).

### **Comment se présente Kauliv et contenu de l'emballage extérieur**

Kauliv est une solution incolore et limpide pour injection. Il est présenté en cartouche. Chaque cartouche contient 3 mL de solution correspondant à 28 injections.

Présentation :

1 cartouche ou 3 cartouches empaquetée(s) dans une barquette en plastique fermée par un opercule en aluminium et emballée(s) dans une boîte en carton.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Strides Pharma (Cyprus) Limited  
Themistokli Dervi, 3  
Julia House, 1<sup>st</sup> Floor,  
1066, Nicosia, Chypre

### **Fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

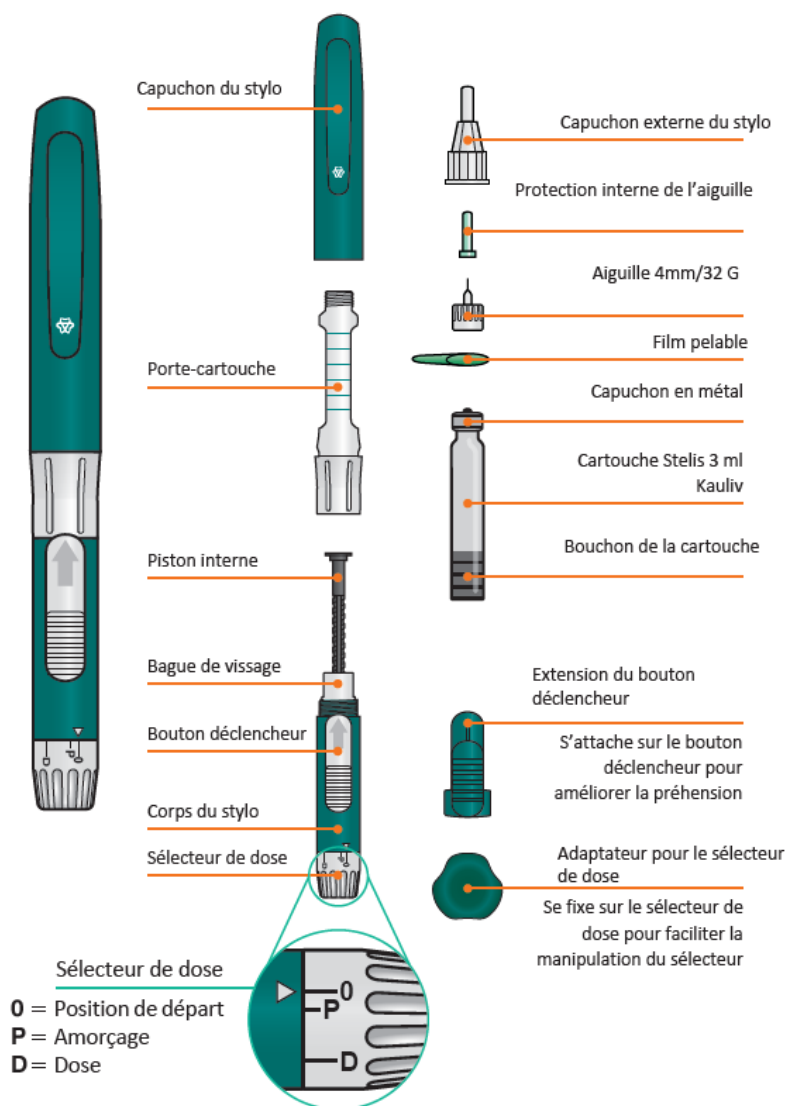
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## Instructions d'utilisation Kauliv Pen

**Veillez suivre attentivement ces instructions pas-à-pas avant d'utiliser le stylo Kauliv.**

**Le stylo Kauliv ne doit pas être utilisé dans un autre objectif que celui recommandé par votre professionnel de la santé.**

### Parties du stylo Kauliv



### INDICATIONS D'UTILISATION

Le stylo Kauliv est un stylo réutilisable permettant de vous faire vous-même des injections sous-cutanées de tériparatide. Pour plus d'informations, veuillez lire la rubrique « Qu'est-ce que Kauliv et dans quel cas est-il utilisé ? » de la notice de votre stylo Kauliv. Le stylo Kauliv ne doit être utilisé qu'avec des cartouches Kauliv et des aiguilles à usage unique d'un calibre de 32 G/4 mm. Chaque cartouche contient 28 doses de tériparatide. Injectez une seule dose (D) de 20 microgrammes (correspondant à 80 microlitres) chaque jour.

Vous devez installer une nouvelle cartouche au début de chaque nouvelle période de 28 jours.

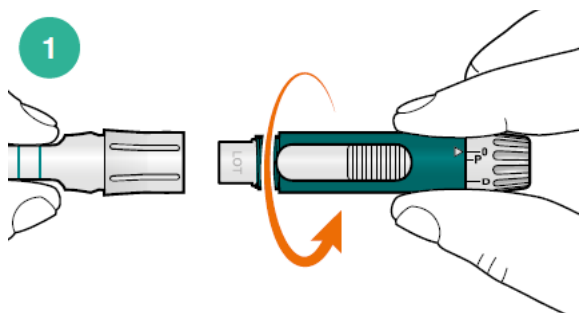
Les patients et les aidants qui administrent Kauliv doivent recevoir une formation et les instructions appropriées sur l'utilisation correcte du stylo Kauliv de la part d'un professionnel de la santé qualifié et lire la notice de la cartouche Kauliv avant la première utilisation. Il est important de lire,

comprendre et suivre les instructions d'utilisation du stylo telles qu'elles sont indiquées dans les Instructions d'utilisation du stylo Kauliv.

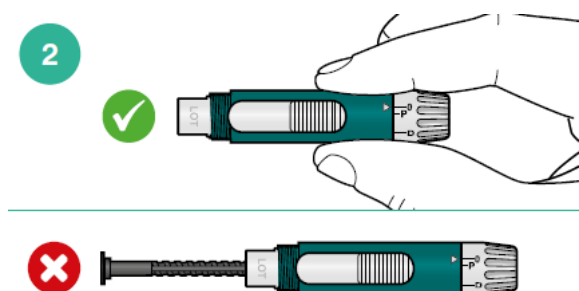
## **PRÉPARATION DU STYLO : PREMIÈRE UTILISATION ET CHANGEMENT DES CARTOUCHES**

Inscrivez la date de la première injection sur chaque nouvelle cartouche dans l'espace prévu sur la boîte en carton. Cela vous permettra de savoir quand les 28 doses quotidiennes sont utilisées (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions » et rubrique 3 « Comment utiliser Kauliv » dans la notice de Kauliv). Suivez les instructions chaque fois que vous insérez une nouvelle cartouche de Kauliv dans le stylo Kauliv.

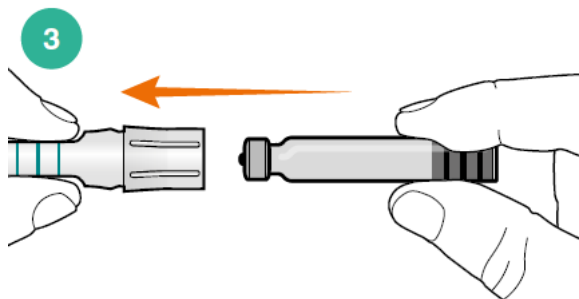
### **MISE EN PLACE D'UNE CARTOUCHE**



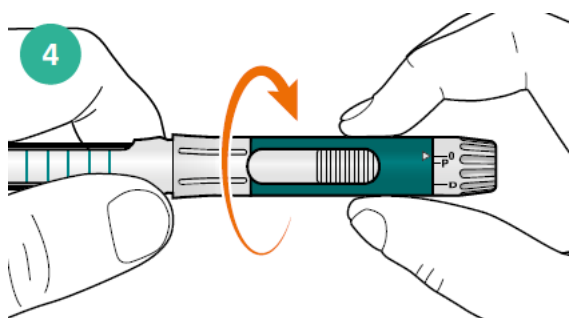
Retirez le capuchon du stylo.  
Dévissez en tournant le corps du stylo pour le séparer du porte-cartouche (fig. 1).



Assurez-vous que le piston interne soit totalement rétracté (fig. 2). Si le piston interne est déployé, voyez à la fig. 12 comment le rétracter.

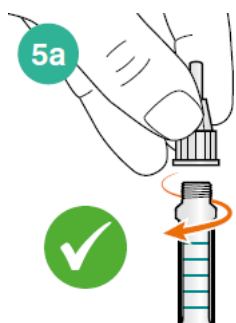


Vérifiez la cartouche de téraparatide. Si la solution semble trouble, utilisez une nouvelle cartouche. Installez la cartouche de Kauliv dans le porte-cartouche, en insérant la tête en métal en premier (fig. 3).

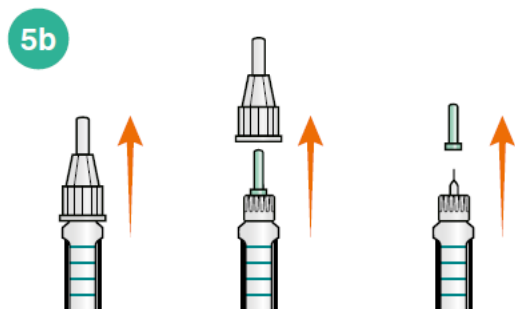


Réunissez le porte-cartouche et le corps du stylo en vissant fermement (fig. 4).

### **FIXATION D'UNE NOUVELLE AIGUILLE**



Soulevez le papier protecteur qui recouvre la nouvelle aiguille du stylo (calibre 32 G/4 mm). Vissez l'aiguille du stylo directement sur le porte-cartouche (fig. 5a). L'aiguille du stylo doit être changée à chaque injection.

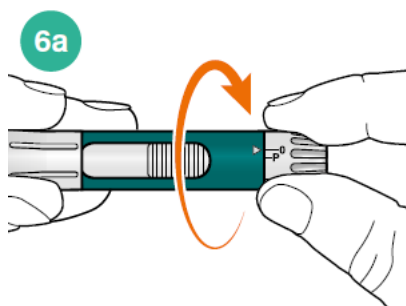


Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le.

Retirez la protection intérieure de l'aiguille et jetez-la (fig. 5b).

### **AMORÇAGE DU STYLO**

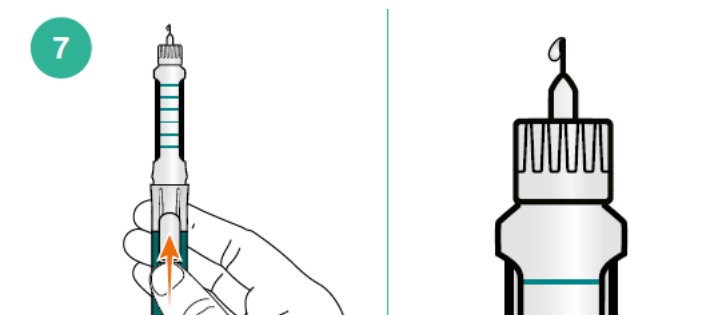
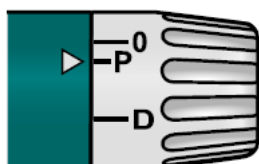




Il est important d'amorcer le stylo Kauliv avant chaque utilisation quotidienne afin d'éliminer l'air qui pourrait se trouver à l'intérieur de l'aiguille et de la cartouche (fig. 6a).

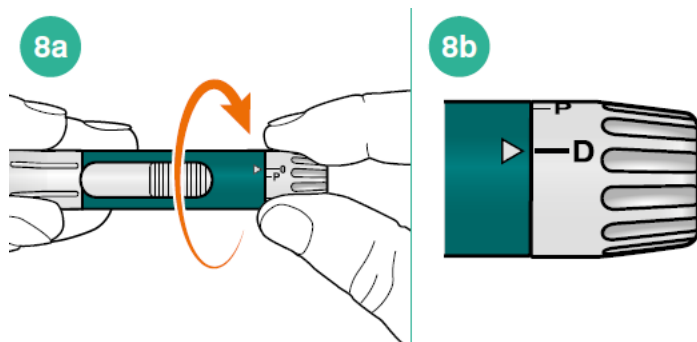
Faites tourner le sélecteur de dose et placez-le sur P pour amorcer le stylo Kauliv (fig. 6b). Si vous tournez le sélecteur trop loin, passez à la fig. 7.

6b

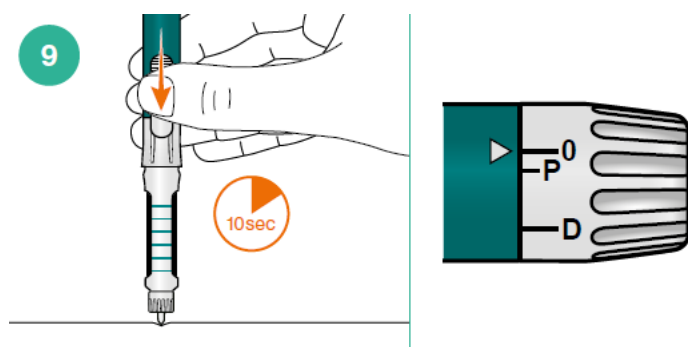


Tenez le stylo Kauliv avec l'aiguille vers le haut. Appuyez et maintenez enfoncé le bouton déclencheur vers l'aiguille jusqu'à ce que la flèche du sélecteur de dose soit sur **0**. Continuez à tourner jusqu'à **P** et relâchez jusqu'à ce qu'une goutte de téraparatide apparaisse à la pointe de l'aiguille (fig. 7). Le stylo Kauliv est maintenant prêt à être utilisé. (Si la flèche ne revient pas sur **0** après avoir appuyé sur le bouton déclencheur, reportez-vous aux conseils donnés ci-dessus pour l'amorçage.)

### **INJECTION D'UNE DOSE**

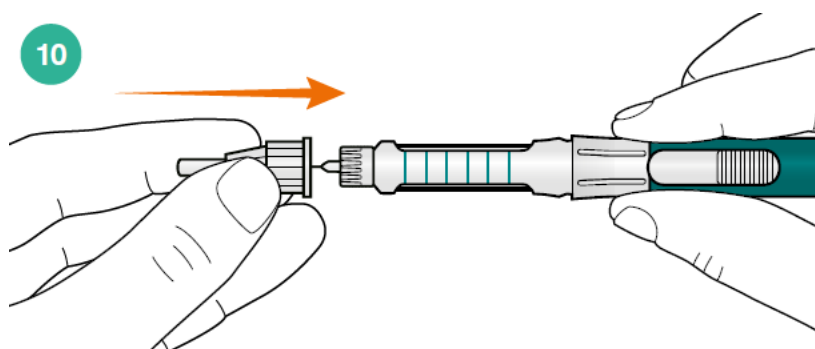


Assurez-vous que la flèche pointe sur **0** sur le sélecteur de dose (fig. 8a). Maintenant, tournez jusqu'à **D** (fig. 8b).



En utilisant la technique recommandée par votre professionnel de la santé, insérez délicatement l'aiguille du stylo Kauliv dans le site d'injection. Poussez le bouton déclencheur vers l'aiguille du stylo et maintenez le stylo en place jusqu'à ce que l'aiguille sur le sélecteur de dose pointe sur **0** ; continuez à maintenir le bouton déclencheur vers le bas pendant 10 secondes, puis retirez l'aiguille de la peau (fig. 9).

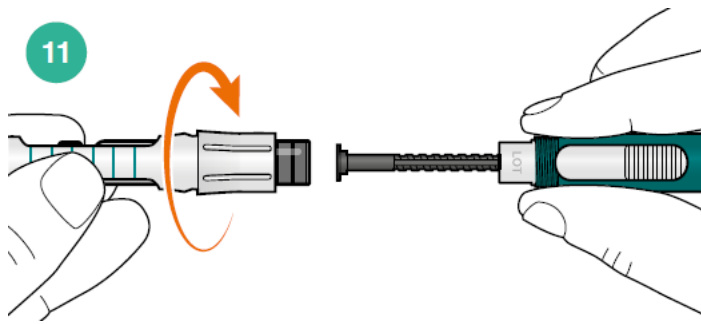
### **RETRAIT DE L'AIGUILLE**



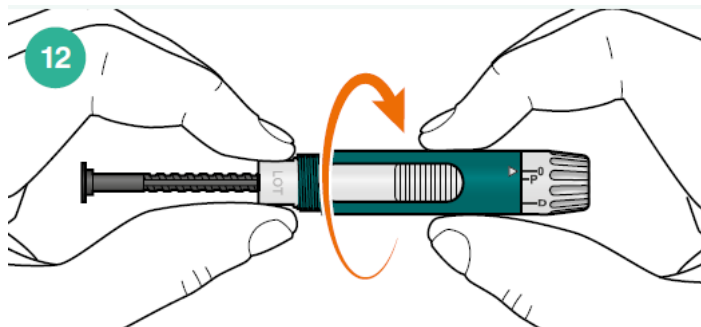
Remplacez le capuchon externe de l'aiguille du stylo et dévissez l'aiguille du stylo (fig. 10). Vérifiez toujours que l'aiguille de votre stylo a bien été retirée. Jetez précautionneusement les aiguilles usagées dans un conteneur à aiguilles conformément aux recommandations de votre professionnel de la santé ou selon la réglementation locale. Remplacez le capuchon du stylo sur le stylo Kauliv et rangez-le dans le réfrigérateur.

### **REMPACEMENT DE LA CARTOUCHE (TOUS LES 28 JOURS)**

Chaque cartouche contient 28 doses de tériparatide. Après 28 jours, retirez la cartouche usagée et insérez une nouvelle cartouche (fig. 1 à fig. 4). Jetez précautionneusement la cartouche usagée conformément aux recommandations de votre professionnel de la santé /selon la réglementation locale.



Pour changer la cartouche, assurez-vous que l'aiguille du stylo soit bien retirée. Dévissez le porte-cartouche du corps du stylo et retirez la cartouche (fig. 11).



Revissez le piston interne en maintenant la bague grise du corps du stylo entre le pouce et l'index (fig. 12). Faites tourner le corps du stylo jusqu'à ce que le piston interne soit totalement rétracté (fig. 2). Reportez-vous alors aux instructions à l'étape 3 pour insérer la nouvelle cartouche.

### **CONSEILS POUR L'AMORCAGE**

Si, lorsque vous suivez les instructions correspondant à la fig. 7, la flèche n'est pas sur 0 (après avoir appuyé sur le bouton déclencheur) et qu'aucune goutte de tériparatide n'apparaît, cela peut indiquer l'une de ces deux possibilités :

**A.** L'aiguille du stylo que vous utilisez est peut-être bloquée. Si tel est le cas, vous devez retirer l'aiguille du stylo et la remplacer par une nouvelle. Reprenez alors les explications aux fig. 5, fig. 6 et fig. 7.

**B.** Le bouchon de cartouche peut nécessiter d'être libéré. Si tel est le cas, suivez ces étapes :

- a.** Remplacez le capuchon externe de l'aiguille du stylo sur l'aiguille.
- b.** Dévissez le porte-cartouche.
- c.** Appuyez et maintenez enfoncé le bouton déclencheur vers le piston interne jusqu'à ce que la flèche soit sur 0 sur le sélecteur de dose.
- d.** Tournez le sélecteur pour le positionner sur D sans revisser le stylo. Appuyez et maintenez enfoncé le bouton déclencheur vers le piston interne jusqu'à ce que la flèche soit sur 0.
- e.** Sans revisser le piston interne, vissez fermement ensemble le porte-cartouche et le corps du stylo. Cela permettra d'ouvrir le bouchon de la cartouche et d'expulser un peu de tériparatide, mais le stylo ne sera **pas** amorcé.
- f.** Répétez les instructions indiquées au fig. 6 et fig. 7 pour amorcer pleinement le stylo.

### **PRÉCAUTIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ**

- Lavez-vous soigneusement les mains avant d'utiliser le stylo.
- Lorsque vous avez inséré la cartouche, le stylo Kauliv doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) entre les injections et pendant 28 jours à partir de la date de première utilisation. Le système cartouche/ stylo peut aussi être placé dans la pochette fournie avec le stylo afin de le protéger de la lumière.
- Lorsque vous rangez le stylo Kauliv, il doit être conservé avec la flèche pointant sur 0 afin d'éviter de l'endommager.
- Contrôlez la cartouche de Kauliv. Si la solution semble trouble, utilisez une nouvelle cartouche.

- Assurez-vous toujours que le stylo Kauliv a été amorcé avant chaque utilisation, conformément aux instructions données aux étapes 6 et 7. Si vous ne respectez pas la procédure d'amorçage, une dose inexacte pourrait être délivrée.
- Ne tentez jamais de tourner le sélecteur de dose dans le sens inverse, car vous risquez d'endommager le stylo Kauliv. Expulsez alors la dose erronée en l'air.
- N'injectez pas plus d'une dose (D) par jour.
- Si en retirant l'aiguille du stylo, vous constatez que du tériparatide a coulé du stylo, il se peut que vous n'ayez pas injecté toute la dose de tériparatide. Ne tentez pas d'injecter une nouvelle dose pour compenser cette dose incomplète.
- L'aiguille doit être retirée et jetée précautionneusement de suite après chaque injection. Si une aiguille est laissée en place sur le stylo, elle pourrait se bloquer et compromettre la dose suivante.
- Risque d'étouffement - petites pièces. Conservez le stylo hors de la portée des enfants âgés de moins de 3 ans.

### **CONSERVATION ET ENTRETIEN**

- Nettoyez le stylo Kauliv à l'aide d'un chiffon humide. Ne le plongez pas dans l'eau. N'utilisez pas de solution nettoyante ni de produits chimiques ou de lingettes imbibées d'alcool.
- Le stylo Kauliv doit toujours être conservé ou transporté sans aiguille attachée et muni de son capuchon.
- Éliminez la cartouche 28 jours après la date de première utilisation.
- Avant d'éliminer l'injecteur du stylo, assurez-vous que l'aiguille a été retirée.
- Jetez précautionneusement les aiguilles usagées dans un conteneur à aiguilles conformément aux recommandations de votre professionnel de la santé ou selon la réglementation locale.
- Ne jetez pas les aiguilles directement avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas le conteneur à aiguilles lorsqu'il est rempli.