

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

Zandoriah 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.

La valeur d'un pH acceptable est de 3,8 à 4,5 et la plage d'osmolalité du produit est de 262 à 368 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Teriparatide 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 teriparatide est de 20 microgrammes administrés une fois par jour.

La durée totale maximale de traitement avec teriparatide doit être de 24 mois (voir rubrique 4.4).

Ce traitement de 24 mois par teriparatide 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 teriparatide.

Populations particulières

Patients avec une insuffisance rénale

Teriparatide 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, teriparatide 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, teriparatide doit être utilisé avec prudence.

Population pédiatrique et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées

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

Teriparatide 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.
- élévation inexplicite 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 teriparatide 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 téraparatide. Après chaque dose de téraparatide, 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 teriparatide. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement.

Teriparatide 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 teriparatide n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo.

Lithiase urinaire

Teriparatide n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive ou récente. Teriparatide 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 teriparatide, 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 teriparatide sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes préménopausées (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 teriparatide. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par teriparatide doit être interrompu (c.f. sections 4.3 et 4.6).

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.

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 teriparatide 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 teriparatide, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques.

Teriparatide 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 teriparatide n'a pas modifié les effets de teriparatide 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 teriparatide. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par teriparatide doit être interrompu.

Grossesse

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

Allaitement

Teriparatide 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

Teriparatide 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 teriparatide 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 téraparatide, il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 82,8 % des patients sous teriparatide et 84,5% des patients sous placebo.

Les effets indésirables liés à l'utilisation du téraparatide 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

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

Teriparatide augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patients traités par teriparatide 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 teriparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant teriparatide. 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 [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Teriparatide 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 médicamenteuse où la quantité totale de teriparatide 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/léthargie 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 teriparatide. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par teriparatide, 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.

Zandoriah 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. Teriparatide (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

Teriparatide est un agent de la formation osseuse, destiné au traitement de l'ostéoporose. Les effets de teriparatide sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'administration de teriparatide 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, $\geq 7,5$ 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 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 $0,82 \text{ g/cm}^2$ (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 teriparatide 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 dû être traitées pendant une période médiane de 19 mois.

Tableau 1

Incidence des fractures chez les femmes ménopausées :			
	Placebo (N=544) (%)	Teriparatide (N=541) (%)	Risque relatif (IC à 95%) vs placebo
Nouvelle fracture vertébrale (\square 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 teriparatide 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 teriparatide, 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 teriparatide. 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 teriparatide, 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 teriparatide 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 Teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide 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, teriparatide avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2 %) comparativement à l'alendronate (3,4 %) (p<0,001). Teriparatide 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 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 teriparatide a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7 %) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe teriparatide (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 teriparatide (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 teriparatide 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 teriparatide 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 teriparatide toutefois le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principalement hépatique et rénal.

Élimination

Teriparatide 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. Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de la lumière.

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.

Zandoriah est disponible en boîtes de 1 stylo. Chaque stylo contient 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Zandoriah 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 stylo prérempli doit être utilisé avec des aiguilles pour stylo à insuline en acier inoxydable de calibre 30 à 32 et d'une longueur comprise entre 5 et 8 mm. Les aiguilles pour stylo injecteur avec une marque CE sont recommandées pour l'utilisation avec l'appareil. Après chaque injection, le stylo Zandoriah doit être remis au réfrigérateur.

Ne pas utiliser Zandoriah 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

CINNAGEN CO, UNIPessoal LDA. Rua da Alfândega 78, 3e étage. 9000-059 Funchal, Madère, Portugal.

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

EU/1/26/2031/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Société de recherche et de production CinnaGen (CinnaGen Co.), 3e place, Zone industrielle Simin Dasht, Karaj, Alborz, I.R. IRAN.

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

UAB Profarma, V.A.Graiciuno 6, LT02241 Vilnius, Lituanie.

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**TEXTE DE LA BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zandoriah 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable en stylo prérempli
tériparatide

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

Chaque mL contient 250 microgrammes de tériparatide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique glacial, acétate de sodium (anhydre), mannitol, métacresol, eau pour préparations injectables. Solution d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 stylo de 2,4 mL de solution.

Chaque stylo contient 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lisez la notice et le manuel d'utilisation du stylo Zandoriah avant l'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

Les aiguilles à injection ne sont pas fournies avec le stylo.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Le stylo doit être jeté 28 jours après la première utilisation.
Date de première utilisation :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger 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

CINNAGEN CO, UNIPESSOAL LDA. Rua da Alfândega 78, 3e étage. 9000-059 Funchal, Madère, Portugal.

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

EU/1/26/2031/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zandoriah

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

TEXTE DE L'ÉTIQUETTE

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

Znadoriah 20 microgrammes/80 microlitres, injection.
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

2,4 mL

6. AUTRE

A conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Zandoriah 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable en stylo prérempli 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 Zandoriah et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zandoriah
3. Comment utiliser Zandoriah
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Zandoriah
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zandoriah et dans quels cas est-il utilisé

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

Zandoriah 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 corticoïdes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zandoriah

N'utilisez jamais Zandoriah:

- 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 un taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie).
- si vous avez une maladie rénale grave.
- si dans votre cas, le diagnostic de cancer des os ou de tout autre cancer étendu (métastasé) aux os a été fait.
- 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

Zandoriah peut entraîner une augmentation du taux de calcium dans votre sang ou dans vos urines.

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

- 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. Pour les premières doses, faites l'injection de Zandoriah à un endroit où vous pourrez vous asseoir ou vous allonger en cas de sensations vertigineuses.

La durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. Zandoriah ne doit pas être utilisé chez les adultes en période de croissance.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Zandoriah

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car il peut parfois se produire des interactions médicamenteuses (ex : digoxine/digitaline, médicament utilisé dans le traitement des maladies cardiaques).

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Zandoriah 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 Zandoriah. Si vous êtes enceinte, le traitement par Zandoriah doit être interrompu. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains patients peuvent ressentir une sensation vertigineuse après l'injection de ZANDORIAH. Si vous ressentez cette sensation vertigineuse, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Zandoriah contient du sodium

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

3. Comment utiliser Zandoriah

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 administrés quotidiennement 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.

Effectuez une injection de Zandoriah chaque jour pendant toute la durée du traitement prescrite par votre médecin. La durée totale de traitement par Zandoriah n'excèdera pas 24 mois. Vous ne devez

pas recevoir plus de 24 mois de traitement au cours de votre vie.

Zandoriah peut être injecté aux heures des repas.

Reportez-vous au manuel d'utilisation inclus dans la boîte pour connaître le mode d'emploi du stylo Zandoriah.

Les aiguilles à injection ne sont pas fournies avec le stylo. Le stylo prérempli doit être utilisé avec des aiguilles pour stylo à insuline en acier inoxydable de calibre 30 à 32 et d'une longueur comprise entre 5 et 8 mm. Les aiguilles pour stylo injecteur avec une marque CE sont recommandées pour l'utilisation avec l'appareil.

Vous devez pratiquer votre injection de Zandoriah peu de temps après avoir sorti le stylo du réfrigérateur, comme indiqué dans le manuel d'utilisation. Remettez le stylo dans le réfrigérateur immédiatement après que vous l'ayez utilisé.

Vous devez utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection et la jeter après chaque utilisation. Ne jamais conserver votre stylo avec l'aiguille fixée dessus. Ne jamais partager votre stylo Zandoriah avec qui que ce soit.

Votre médecin peut vous conseiller de prendre Zandoriah en association avec du calcium et de la vitamine D. Votre médecin vous en indiquera la quantité à prendre quotidiennement.

Zandoriah peut être administré avec ou sans nourriture.

Si vous avez utilisé plus de Zandoriah que vous n'auriez dû

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

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

Si vous oubliez ou êtes dans l'impossibilité de prendre Zandoriah à l'heure habituelle, prenez-le dès que possible ce jour-là. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne faites pas plus d'une injection le même jour. N'essayez pas de rattraper une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Zandoriah

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

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

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 douleurs dans les membres (très fréquentes, peuvent être observées chez plus d'1 patient sur 10), mal au cœur, maux de tête et sensations vertigineuses (fréquents). 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, associés à l'utilisation de tériparatide, ont été rapportés.

Si vous présentez au niveau du site d'injection quelques désagréments tels que rougeur cutanée, douleur, gonflement, démangeaisons, hématome ou saignement sans gravité (fréquents), cela doit disparaître en quelques jours ou semaines. Sinon, prévenez dès que possible votre médecin.

Certains patients ont présenté des réactions allergiques peu après l'injection à type d'essoufflement, de gonflement du visage, d'éruption cutanée et de douleur dans la poitrine (rares). 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 être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 10) :

- augmentation du cholestérol sanguin
- dépression
- douleur névralgique dans les jambes
- sensation de faiblesse
- palpitations
- 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)
- mal au cœur (vomissements)
- hernie au niveau du tube qui transporte la nourriture à l'estomac (œsophage)
- taux d'hémoglobine faible ou nombre abaissé de globules rouges (anémie).

Peu fréquents (peuvent être observés avec une fréquence allant jusqu'à 1 patient sur 100) :

- accélération du rythme cardiaque
- bruit anormal du cœur
- accélération de la respiration
- hémorroïdes
- pertes d'urine accidentelles ou fuites urinaires
- besoin accru d'uriner
- prise de poids
- calculs rénaux
- douleurs musculaires et articulaires. Certains patients ont présenté de fortes crampes ou douleurs dans le dos, ayant nécessité une hospitalisation.
- 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 être observés avec une fréquence allant 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 Zadoriah

- 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 le stylo après
- « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de la lumière.
- Zadoriah doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans tous les cas. Vous pouvez utiliser Zadoriah dans un délai de 28 jours après la première injection, tant que le stylo est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler Zadoriah. Eviter de placer les stylos à proximité du compartiment à glace du réfrigérateur pour éviter la congélation. Ne pas utiliser Zadoriah s'il est ou s'il a été congelé.
- Chaque stylo doit être jeté selon la réglementation en vigueur au bout de 28 jours, même s'il n'est pas
- complètement vide.
- Zadoriah contient une solution incolore et limpide. N'utilisez pas Zadoriah 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 Zadoriah

- La substance active est le tériparatide. Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide. Chaque stylo prérempli de 2,4 mL contient 600 microgrammes de tériparatide (soit 250 microgrammes par mL).
- Les autres composants sont l'acide acétique glacial (E260), l'acétate de sodium anhydre (E262), le mannitol (E421), le métacrésol et l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique (E507) et/ou de l'hydroxyde de sodium (E524) peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

Comment se présente Zadoriah et contenu de l'emballage extérieur

Zadoriah est une solution incolore et limpide. Il est présenté en cartouche contenue dans un stylo prérempli jetable. Chaque stylo contient 2,4 mL de solution correspondant à 28 injections. Les stylos sont disponibles en boîtes contenant un stylo.

L'appareil peut être utilisé avec des aiguilles à injection pour stylo à insuline en acier inoxydable d'une longueur comprise entre 5 et 8 mm et d'un calibre compris entre 30 et 32.

Les aiguilles ne sont pas incluses dans l'emballage.

Chaque emballage contient 1 stylo prérempli.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CINNAGEN CO, UNIPESSOAL LDA. Rua da Alfândega 78, 3e étage. 9000-059 Funchal, Madère, Portugal.

Fabricant

UAB Profarma, V.A.Graiciuno 6, LT02241 Vilnius, Lituanie.

MANUEL D'UTILISATION DU STYLO

Pour regarder une vidéo d'instruction sur l'administration du médicament, veuillez scanner le code QR ci-dessous ou suivre le lien URL :

<https://products.cinnagen.com/teriparatide>



Zandoriah 20 microgrammes/80 microlitres

solution injectable en stylo prérempli

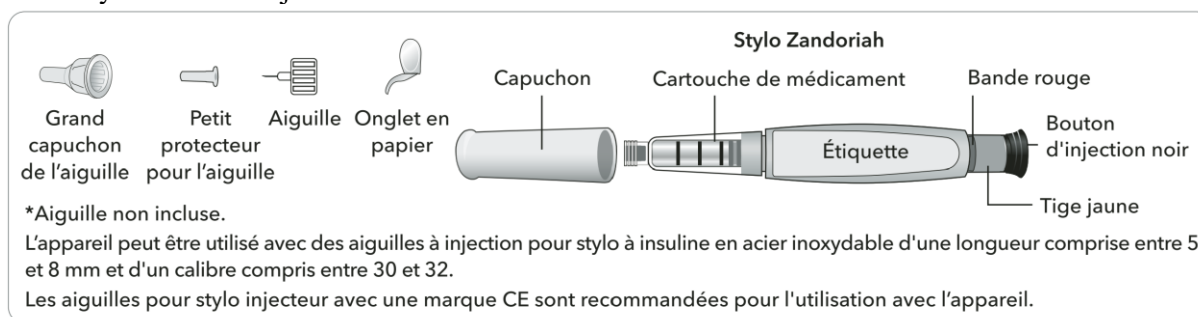
Instructions pour l'utilisation

Avant d'utiliser votre nouveau stylo, veuillez lire entièrement les Instructions pour l'utilisation et suivez-les attentivement lorsque vous utilisez le stylo.

Lisez également les informations de la notice fournie.

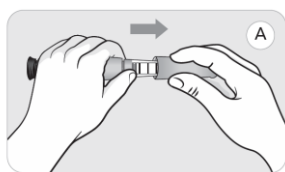
Ce stylo est personnel, ne partagez avec aucune autre personne votre stylo et vos aiguilles car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Votre stylo contient 28 jours de traitement.

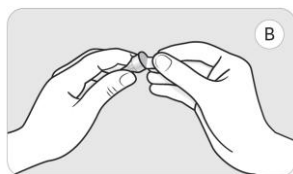


Lavez-vous toujours les mains avant chaque injection. Préparez le site d'injection suivant les recommandations de votre médecin ou pharmacien.

Étape 1: Retirez le capuchon du stylo



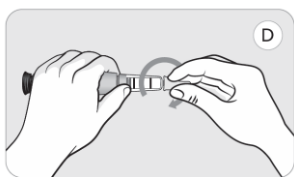
Étape 2: Fixez une nouvelle aiguille



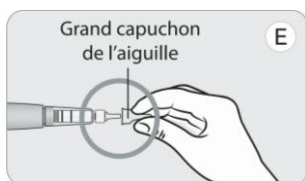
Retirez la languette de papier.



Fixez l'aiguille de façon **bien droite** sur le stylo..



Vissez l'aiguille jusqu'à ce qu'elle soit fermement fixée.



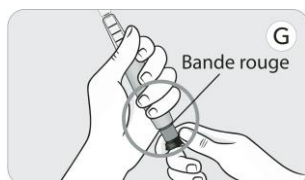
Retirez le capuchon externe de l'aiguille et **conservez-le**.

Etape 3: Sélectionnez la dose



Tirez le bouton d'injection noir **jusqu'à la butée**.

Si vous ne pouvez pas tirer le bouton d'injection noir, reportez-vous au problème E de la rubrique Problèmes d'injection.



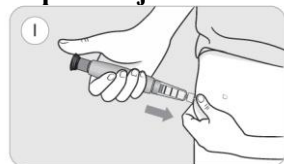
Assurez-vous que la bande rouge apparaisse bien.



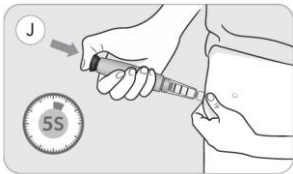
Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.

Remarque : Après avoir retiré le capuchon interne de l'aiguille, il est possible que quelques gouttes du médicament s'écoulent de l'aiguille. Ceci est normal et n'aura aucune incidence sur votre dose.

Etape 4: Injectez la dose



Pincez doucement une partie de la peau des cuisses ou de l'abdomen et insérez l'aiguille de façon bien droite dans la peau.



Appuyez sur le bouton d'injection noir jusqu'à la butée. Maintenez-le enfoncé et **comptez lentement jusqu'à 5**. Retirez ensuite l'aiguille de la peau.

Important

Etape 5: Confirmez la dose



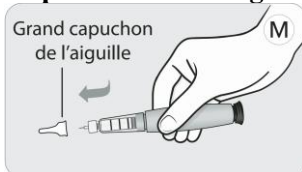
Après avoir effectué l'injection:

Une fois que l'aiguille est retirée de la peau, **assurez-vous** que le bouton d'injection noir est complètement enfoncé. L'injection a été correctement effectuée si vous ne voyez plus le piston jaune.

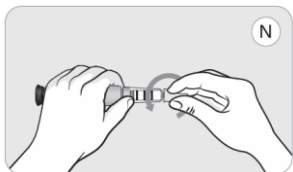


Vous **NE** devez **PAS** voir du tout le piston jaune. Si c'est le cas et que vous avez déjà effectué l'injection, n'effectuez pas une deuxième injection au cours de la même journée. Par contre, **vous DEVEZ réinitialiser votre stylo Zandoriah** (reportez-vous au problème A de la rubrique Problèmes d'injection).

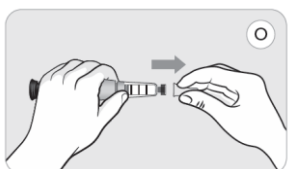
Etape 6: Retirez l'aiguille



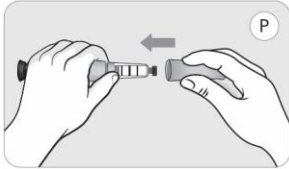
Remettez le capuchon externe sur l'aiguille. Ne tentez pas de remettre le capuchon de l'aiguille avec vos mains.



Dévissez l'aiguille jusqu'au bout en tournant complètement le capuchon externe de l'aiguille de 3 à 5 tours.



Retirez l'aiguille et jetez-la conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

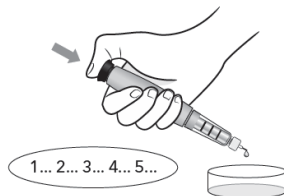


Remettez en place le capuchon blanc sur le stylo. Placez votre stylo Zandoriah au réfrigérateur immédiatement après utilisation..

Problèmes d'injection

Problème

A. Le piston jaune est toujours visible après avoir appuyé sur le bouton d'injection noir. Comment dois-je réinitialiser mon stylo Zadoriah?



Solution



Pour réinitialiser le stylo Zandoriah, suivre les étapes ci-après.

- 1) Si vous avez déjà effectué votre injection, NE PAS effectuer une deuxième injection au cours de la même journée.
- 2) Retirez l'aiguille.
- 3) Fixez une nouvelle aiguille, retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le.
- 4) Tirez le bouton d'injection noir jusqu'à la butée. Assurez-vous que la bande rouge apparaisse bien.
- 5) Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.
- 6) Dirigez l'aiguille vers le bas dans un récipient vide. Appuyez sur le bouton d'injection noir jusqu'à la butée. Maintenez le bouton enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5. Vous pourriez voir un petit jet ou une goutte de liquide. **Lorsque vous avez terminé, le bouton d'injection noir doit être complètement enfoncé.**
- 7) Si vous voyez toujours le piston jaune, contactez votre médecin ou votre pharmacien.
- 8) Remettez le capuchon externe sur l'aiguille. Dévissez l'aiguille jusqu'au bout en tournant complètement le capuchon externe de l'aiguille de 3 à 5 tours. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et jetez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Remettez en place le capuchon blanc sur le stylo et placez votre stylo Zandoriah au réfrigérateur.

Vous pouvez éviter ce problème en utilisant lors de chaque injection une **NOUVELLE** aiguille et en appuyant sur le bouton d'injection noir jusqu'au bout tout en comptant lentement jusqu'à 5.

B. Comment savoir que mon stylo Zandoriah fonctionne?



Le stylo Zandoriah permet d'injecter une dose complète à chaque utilisation effectuée conformément aux indications de la rubrique Instructions pour l'Utilisation. Lorsque le bouton d'injection noir est complètement enfoncé, cela indique que la dose complète du stylo Zandoriah a été injectée.

Souvenez-vous qu'il faut utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection pour être sûr que votre stylo Zandoriah fonctionne correctement.

C. Je vois une bulle d'air dans mon stylo Zandoriah.



Une petite bulle d'air n'aura aucune incidence sur votre dose et ne vous nuira pas. Vous pouvez continuer l'administration de votre dose comme d'habitude.

D. Je n'arrive pas à retirer l'aiguille.



- 1) Remettez le capuchon externe sur l'aiguille.
- 2) Utilisez le capuchon externe de l'aiguille pour dévisser l'aiguille.
- 3) Dévissez l'aiguille jusqu'au bout en tournant complètement le capuchon externe de l'aiguille de 3 à 5 tours.
- 4) Si vous n'arrivez toujours pas à retirer l'aiguille, demandez à quelqu'un de vous aider.

E. Que dois-je faire si je ne peux pas tirer le bouton d'injection noir ?



Changez votre stylo par un nouveau stylo Zandoriah afin d'administrer votre dose comme recommandé par votre médecin ou votre pharmacien.

Cela indique que vous avez utilisé tout le produit qui pouvait être injecté même si vous pouvez encore voir du produit dans la cartouche.

Nettoyage et Conservation

Nettoyage du stylo prérempli Zandoriah

- Essuyez l'extérieur du stylo Zandoriah avec un chiffon humide.
- Ne plongez pas le stylo prérempli Zandoriah dans l'eau et ne le lavez pas avec un liquide.

Conservation du stylo prérempli Zandoriah

- Réfrigérez le stylo Zandoriah immédiatement après chaque utilisation. Lisez attentivement la notice d'information destinée au patient et suivez les instructions de conservation.
 - Ne conservez pas le stylo Zandoriah avec l'aiguille fixée, car cela pourrait entraîner la formation de bulles d'air dans la cartouche et une fuite de médicament, ce qui pourrait fausser le dosage.
 - Conservez le stylo Zandoriah avec son capuchon.
 - Ne conservez jamais le stylo Zandoriah au congélateur.
- Si le médicament a été congelé, jetez le dispositif et utilisez un nouveau stylo prérempli Zandoriah.

Élimination des aiguilles et du stylo prérempli Zandoriah

- Avant de jeter le stylo prérempli Zandoriah, assurez-vous de retirer l'aiguille.
- Placez les aiguilles usagées dans un conteneur résistant aux perforations ou dans un récipient en plastique rigide muni d'un couvercle hermétique. Ne jetez pas les aiguilles directement avec vos ordures ménagères.
- Ne recyclez pas le conteneur résistant aux perforations une fois rempli.
- Consultez votre professionnel de santé pour connaître les options d'élimination appropriées du stylo et du conteneur résistant aux perforations.
- Ces instructions relatives à la manipulation des aiguilles ne remplacent pas les politiques locales, professionnelles ou institutionnelles.
- Jetez le stylo 28 jours après la première utilisation.

Autres Notes Importantes

- Le stylo prérempli Zandoriah contient 28 jours de médicament.
 - Ne transférez pas le médicament dans une seringue.
 - Notez la date de votre première injection sur un calendrier et sur l'emballage du produit.
 - Vérifiez l'étiquette de Zandoriah pour vous assurer qu'il s'agit du bon médicament et qu'il n'est pas périmé.
 - Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous constatez l'un des problèmes suivants :
 - Le stylo prérempli de Zandoriah semble endommagé.
 - La solution n'est PAS limpide, incolore et exempte de particules.
 - Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection.
- L'utilisation de Zandoriah n'est pas recommandée aux personnes aveugles ou malvoyantes sans l'assistance d'une personne formée à l'utilisation correcte du stylo prérempli.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CINNAGEN CO, UNIPESSOAL LDA. Rua da Alfândega 78-3rd floor. 9000-059 Funchal, Madeira, Portugal.

La dernière date à laquelle ce manuel a été révisé est le