

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Preotact 100 microgrammes poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo pré-rempli contient 1,61 milligramme d'hormone parathyroïde, correspondant à 14 doses.

Après reconstitution, chaque dose de 71,4 microlitres contient 100 microgrammes d'hormone parathyroïde, produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche à blanc cassé, solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Preotact est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture (voir rubrique 5.1.).

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 100 microgrammes d'hormone parathyroïde administrés une fois par jour.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement par Preotact de 24 mois (voir rubrique 4.4.)

Après interruption du traitement par Preotact, les patientes peuvent être traitées par un biphosphonate pour continuer d'augmenter la densité minérale osseuse (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine de 30 à 80 ml/min). Aucune donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère. En conséquence, Preotact ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score total de 7 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune

donnée n'est disponible chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère. En conséquence, Preotact ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de Preotact n'ont pas été démontrées chez les patientes de moins de 18 ans. L'utilisation de Preotact dans la population pédiatrique pour le traitement de l'ostéoporose à haut risque de fracture n'est pas appropriée.

Personnes âgées :

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

Mode d'administration

La dose est administrée par injection sous cutanée dans l'abdomen.

Les patientes doivent être formées pour appliquer les techniques d'injection appropriées (voir rubrique 6.6). Un manuel d'utilisation est fourni dans la boîte pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Preotact est contre-indiqué chez les patientes :

- présentant une hypersensibilité à l'hormone parathyroïde ou à l'un des excipients (voir section 6.1.),
- recevant ou ayant reçu un traitement par radiothérapie osseuse,
- présentant des tumeurs squelettiques ou des métastases osseuses,
- présentant une hypercalcémie et d'autres perturbations du métabolisme phosphocalciques,
- présentant des maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget),
- présentant une élévation inexplicite des phosphatases alcalines,
- présentant une insuffisance rénale sévère,
- présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance des patients pendant le traitement :

Les taux sériques et urinaires de calcium devront être suivis à 1, 3 et 6 mois pour les patientes recevant pour la première fois Preotact. Le suivi au-delà de 6 mois n'est pas nécessaire pour les patientes pour lesquelles la calcémie totale est dans les limites de la normale à 6 mois.

Des augmentations de la calcémie ont été observées au cours du traitement par Preotact. La calcémie atteint un maximum en 6 à 8 heures post injection et revient aux valeurs basales en 20 à 24 heures après chaque administration d'hormone parathyroïde. Par conséquent, si un prélèvement sanguin doit être effectué chez un patient afin de suivre la calcémie, il devra être fait au moins 20 heures après la dernière injection.

Gestion de l'hypercalcémie :

Les patientes présentant une hypercalcémie constante (au dessus de la limite) devront être suivies afin de détecter une maladie sous-jacente (tel que l'hyperparathyroïdie). Si aucune cause n'est retrouvée, la procédure suivante devra être appliquée :

- supprimer la supplémentation en calcium et vitamine D,
- modifier la posologie en administrant la dose de 100µg un jour sur deux,

- si les taux élevés persistent, le traitement par Preotact devra être interrompu et le patient suivi jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale.

Une prudence s'impose chez :

Les patientes présentant une hypercalciurie préexistante :

Preotact a été étudié chez des patientes présentant une hypercalciurie préexistante. Chez ces patientes, le traitement par Preotact a tendance à exacerber l'hypercalciurie.

Les patientes présentant une lithiase urinaire :

Preotact n'a pas été étudié chez des patientes présentant une lithiase urinaire évolutive. Preotact doit être utilisé avec précautions chez les patientes ayant présenté ou présentant une lithiase urinaire évolutive.

Les patientes recevant des glucosides cardiotoniques :

La prudence s'impose chez les patientes recevant des glucosides cardiotoniques en raison du risque de toxicité des digitaliques en cas d'hypercalcémie (voir rubrique 4.5).

Durée du traitement

Des études chez le rat ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de Preotact (voir rubrique 5.3). La survenue d'ostéosarcomes n'a été observée qu'avec des doses représentant une exposition systémique 27 fois supérieure à celle observée chez l'homme après administration de 100µg. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée ne doit pas dépasser 24 mois.

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

L'hormone parathyroïde est un peptide naturel qui n'est pas métabolisé par les enzymes microsomaux hépatiques impliquées dans la métabolisation des médicaments (par exemple isoenzymes du cytochrome P450) et qui ne les inhibent pas. De plus, l'hormone parathyroïde n'est pas liée aux protéines plasmatiques et présente un faible volume de distribution. En conséquence, aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir et aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucun potentiel d'interaction médicamenteuse n'a été décelé au cours du programme d'investigation clinique.

Du fait du mécanisme d'action et en cas d'hypercalcémie, l'utilisation concomitante de Preotact et des glucosides cardiotoniques peut prédisposer les patientes à la toxicité des digitaliques (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données d'utilisation de l'hormone parathyroïde chez la femme en âge d'avoir des enfants, enceinte ou qui allaite.

Les études de toxicité sur la reproduction menée chez l'animal sont incomplètes (voir rubrique 5.3.).

L'hormone parathyroïde ne doit pas être utilisée chez la femme en âge d'avoir des enfants, enceinte ou qui allaite.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, comme une sensation vertigineuse a été observée chez certaines patientes traitées par Preotact, ces patientes doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les données relatives aux effets indésirables (EI) sont issues de deux études contrôlées versus placebo, incluant 2642 patientes présentant une ostéoporose post-ménopausique dont 1341 ont reçu de l'hormone parathyroïde. Il a été rapporté au moins un effet indésirable chez environ 71,4% des patientes recevant l'hormone parathyroïde.

L'hypercalcémie et/ou l'hypercalciurie reflètent le mode d'action pharmacodynamique connu de l'hormone parathyroïde dans le tractus gastro-intestinal, les reins et les os. Une hypercalcémie a été rapportée chez 25,3% des patientes traitées par Preotact et une hypercalciurie a été observée chez 39,3% des patientes traitées par Preotact. L'hypercalcémie était transitoire et reportée le plus fréquemment dans les trois premiers mois de traitement. Cet effet a été suivi dans le programme clinique par l'évaluation des valeurs de laboratoire et l'utilisation d'un algorithme prédéfini (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Le seul autre effet indésirable rapporté très fréquemment est la nausée.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des effets indésirables dont l'incidence était supérieure d'au moins 0,5% dans le groupe de l'hormone parathyroïde comparé au groupe placebo.

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10\ 000$), y compris cas isolés.

	Hormone parathyroïde N=1341 (%)
Classes de systèmes d'organes	
Infections et infestations	
<i>Peu fréquent</i>	
grippe	0,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très fréquent</i>	
Hypercalcémie	25,3
<i>Fréquent</i>	
Augmentation du taux de calcium sanguin	3,1
<i>Peu fréquent</i>	
Augmentation des phosphatases alcalines	
Anorexie	
Augmentation du taux sanguin d'acide urique	
Affections du système nerveux	
<i>Fréquent</i>	
Céphalées	9,3
Vertiges	3,9
<i>Peu fréquent</i>	
Dysgueusie	0,8
Parosmie	0,7

Affections cardiaques

Fréquent

Palpitations	1,0
--------------	-----

Affections gastro-intestinales

Très fréquent

Nausées	13,5
---------	------

Fréquent

Vomissements	2,5
--------------	-----

Constipation	1,8
--------------	-----

Dyspepsie	1,3
-----------	-----

Diarrhée	1,0
----------	-----

Peu fréquent

Douleurs abdominales	0,8
----------------------	-----

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent

Contractures musculaires	1,1
--------------------------	-----

Douleurs des extrémités	1,1
-------------------------	-----

Douleur dorsale	1,0
-----------------	-----

Troubles rénaux et urinaires

Très fréquent

Hypercalciurie	39,3
----------------	------

Fréquent

Augmentation du ratio calcium urinaire/créatinine	0,9
---	-----

Augmentation du calcium urinaire	2,2
----------------------------------	-----

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Erythème au site d'injection	2,6
------------------------------	-----

Fatigue	1,8
---------	-----

Asthénie	1,2
----------	-----

Peu fréquent

Irritation au site d'injection	0,9
--------------------------------	-----

Preotact augmente les concentrations sériques d'acide urique. Chez toutes les patientes ayant reçu une dose de 100 µg de l'hormone parathyroïde, une augmentation des taux sériques d'acide urique a été observée chez 8 patientes (0,6%) et une hyperuricémie a été rapportée chez 5 patientes (0,4%) Bien que des effets indésirables de type crise de goutte, arthralgies ou lithiase urinaire aient été observés, la relation entre l'augmentation des taux d'acide urique et l'administration de Preotact n'a pas été pleinement établie.

Anticorps anti-hormone parathyroïde :

Dans un large essai clinique de phase III, des anticorps anti- hormone parathyroïde ont été détectés chez 3% des patientes recevant Preotact contre 0,2% dans le groupe placebo. Chez ces patientes ayant un titre positif en anticorps, il n'a pas été observé de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la densité minérale osseuse ou sur la calcémie.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes :

Au cours du programme clinique de Preotact, des cas de surdosage accidentel ont été observés.

Preotact a été administré à des doses uniques pouvant aller jusqu'à 5 µg/kg et à des doses répétées allant jusqu'à 3 µg/kg/jour pendant 3 jours et jusqu'à 2,5 µg/kg/jour pendant 7 jours. Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie retardée, des nausées, des vomissements, des vertiges et céphalées.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour Preotact. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par Preotact, de suivre la calcémie et de mettre en œuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation. En raison de la relativement courte durée d'action pharmacologique de Preotact, la mise en œuvre d'autres mesures ne devrait pas être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Homéostasie calcique, hormone parathyroïde et analogues, code ATC : H05AA03

Mécanisme d'action :

Preotact contient de l'hormone parathyroïde humaine recombinante, identique à la séquence polypeptidique complète des 84 acides aminés de l'hormone parathyroïde humaine endogène.

Les actions physiologiques de l'hormone parathyroïde incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), en augmentant indirectement l'absorption intestinale de calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion de phosphates par le rein.

Effets pharmacodynamiques :

Les effets de l'hormone parathyroïde sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'augmentation transitoire des taux d'hormone parathyroïde après administration sous-cutanée de Preotact stimule la formation d'os nouveau à la surface trabéculaire et corticale (périoste et/ou endoste) de l'os, par une stimulation préférentielle de l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

Effets sur les concentrations sériques de calcium :

L'hormone parathyroïde est le principal régulateur de l'homéostasie calcique sérique. En réponse à l'injection sous-cutanée de doses de Preotact (100 µg d'hormone parathyroïde), les taux sériques de calcium augmentent de façon progressive jusqu'à atteindre un pic de concentration (augmentation moyenne chez 129 patientes, 0,15 mmol/l) en approximativement 6 à 8 heures après injection. En général, les taux sériques reviennent à des valeurs normales dans les 24 heures après l'administration.

Au cours des deux études contrôlées versus placebo concernant 2642 femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique, une hypercalcémie a été rapportée pour 25,3% des patientes traitées par Preotact et 4,3% des patientes sous placebo. L'hypercalcémie était transitoire et a été plus fréquemment rapportée au cours des 3 premiers mois de traitement. Elle a été surveillée durant le programme clinique par le suivi des valeurs biologiques et l'utilisation d'un algorithme spécifique pré établi (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Efficacité clinique :

Effets sur l'incidence des fractures :

L'étude pivot était une étude de phase III (TOP) de 18 mois, en double aveugle versus placebo, évaluant l'effet de Preotact sur l'incidence des fractures chez des femmes présentant une ostéoporose ménopausique.

Un total de 2532 patientes (1286 dans le groupe Preotact et 1246 dans le groupe placebo), âgées de 45 à 94 ans (8,1% de 45 à 54 ans et 11,4% ≥ 75 ans), ont été randomisées pour recevoir 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ ou le placebo, avec une supplémentation en calcium (700 mg) et vitamine D (400 UI).

D'une manière générale, environ 19% des patientes dans chaque groupe présentaient au moins une fracture vertébrale lors de la visite initiale. Le score lombaire T moyen à l'inclusion était d'environ -3,0 dans chaque groupe.

Sur les 2532 patientes randomisées en intention de traiter (ITT), 59 ont présenté une nouvelle fracture vertébrale ; groupe placebo : 42 (3,37%), groupe Preotact : 17 (1,32%), $p=0,001$. Les patientes du groupe Preotact présentaient une baisse de 61% du risque relatif de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale à 18 mois par rapport au groupe placebo.

Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 48 femmes ont dû être traitées pour une durée médiane de 18 mois. Pour les patientes présentant des fractures préexistantes, le nombre nécessaire de sujets à traiter (NNT) est de 21.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes pour ce qui est de l'incidence de survenue des fractures non vertébrales ; 5,52% pour le groupe Preotact contre 5,86% pour le groupe placebo.

La réduction du risque de fracture le plus significatif a été observée chez les patientes à haut risque de fracture telles que les patientes avec antécédent de fracture et chez les patientes avec un T-score ≤ -3 au niveau du rachis lombaire.

Relativement peu de patientes ménopausées depuis moins de 5 ans et d'âge compris entre 45-54 ans ont été incluses dans l'étude de phase III (2-3%). Les résultats pour ces patientes ne sont pas différents des résultats généraux de l'étude.

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans l'étude pivot, Preotact a permis d'augmenter la DMO au niveau du rachis lombaire après 18 mois de traitement de 6,5%, contre -0,3% pour le groupe placebo ($p<0,001$). Une augmentation significative de la DMO au niveau de la hanche (totale, col du fémur, trochanter) a été observée à la fin de l'étude ; 1,0, 1,8 et 1,0% respectivement pour le groupe Preotact, versus -1,1%, -0,7 et -0,6% pour le groupe placebo ($p<0,001$).

La poursuite de l'étude jusqu'à 24 mois en ouvert, a montré une progression de l'augmentation de la DMO. L'augmentation par rapport à la valeur de base de la DMO pour le rachis lombaire et le col du fémur était de 6,8% et 4,2% respectivement chez les patientes traitées par Preotact.

Les effets de Preotact sur l'architecture osseuse ont été évalués par tomодensitométrie quantitative ou tomодensitométrie périphérique. La DMO trabéculaire volumétrique au niveau du rachis lombaire a ainsi augmenté de 38% par rapport à la valeur initiale au bout de 18 mois. De façon identique, la DMO trabéculaire volumétrique de la hanche totale a augmenté de 4,7%. Des augmentations similaires sont survenues au niveau du col du fémur, du trochanter et de l'intertrochanter. Le traitement par Preotact a réduit la DMO corticale osseuse (mesurée au niveau du radius distal ou diaphyse tibiale), alors que le diamètre du périoste ou les indices de résistance corticale osseuse étaient maintenus.

Au cours de l'étude de 24 mois en association avec l'alendronate (PaTH), les effets du Preotact sur l'architecture osseuse ont également été évalués par tomодensitométrie. La DMO trabéculaire volumétrique du rachis lombaire était augmentée de 26, 13 et 11% (Preotact, Preotact et alendronate, alendronate respectivement) par rapport à la valeur de référence à 12 mois. De façon identique, la DMO trabéculaire volumétrique de la hanche totale était augmenté de 9, 6 et 2% respectivement dans les trois groupes.

Traitement de l'ostéoporose en association ou de façon séquentielle :

L'étude PaTH, sponsorisée par le NIH (National Institute of Health), était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, d'une durée de 2 ans utilisant Preotact et l'alendronate en monothérapie ou en association dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Les critères d'inclusion étaient : femme de 55 à 85 ans avec un T-score de DMO inférieur à -2,5 ou inférieur à -2 avec au moins un facteur de risque additionnel de fracture. Toutes les femmes ont reçu une supplémentation en calcium (400-500 mg) et vitamine D (400 UI).

Un total de 238 femmes post-ménopausées a été randomisé dans un des groupes de traitement suivants : Preotact (100 microgrammes d'hormone parathyroïde), alendronate (10 mg), ou l'association des deux, et suivi pendant 12 mois. Au cours de la deuxième année de l'étude, les femmes recevant Preotact ont été randomisées de façon à recevoir de l'alendronate ou le placebo correspondant, et les femmes des deux autres groupes ont reçu de l'alendronate.

Au départ, 165 femmes (69%) avaient un T-score inférieur à -2,5 et 112 (47%) présentaient au moins une fracture après la ménopause.

Au bout d'un an de traitement, les résultats suivants ont été observés : l'augmentation de la DMO du rachis lombaire au dessus de la valeur de référence était identique dans le groupe Preotact et le groupe de l'association (6,3 et 6,1% respectivement), mais était un peu plus faible dans le groupe alendronate (4,6%). Les augmentations de DMO au niveau de la hanche totale étaient de 1,9, 0,3 et 3,0 % pour les 3 groupes respectivement.

A la fin de la deuxième année (12 mois après que Preotact ait été arrêté), une augmentation moyenne de 12% de la DMO du rachis par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) a été observée dans le groupe de patientes recevant l'alendronate la deuxième année. Chez les patientes recevant le placebo la deuxième année, l'augmentation moyenne était de 4% par rapport à la valeur initiale, mais était légèrement diminué par rapport à la valeur à la fin des 12 mois de traitement par Preotact. Pour ce qui est du changement moyen de la DMO de la hanche, une augmentation de 4,5% par rapport à la valeur initiale a été observée après un an d'alendronate comparé à une diminution de 0,1% après un an de placebo.

Il a été montré que l'utilisation de Preotact associé au traitement hormonal substitutif (THS) chez 180 femmes post-ménopausées a permis d'augmenter significativement la DMO du rachis lombaire à 12 mois par rapport au THS seul (7,1% versus 1,1%, $p < 0,001$). L'association était efficace quel que soit l'âge, la valeur de départ du renouvellement osseux ou la valeur initiale de la DMO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'administration sous-cutanée de 100 microgrammes d'hormone parathyroïde au niveau de l'abdomen provoque une augmentation rapide des taux plasmatiques d'hormone parathyroïde, pour atteindre un pic 1 à 2 heures après injection. La demi-vie moyenne est de l'ordre de 1,5 heures. La biodisponibilité absolue de 100 microgrammes de l'hormone parathyroïde après administration sous-cutanée dans l'abdomen est de 55%.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre à la suite d'une injection intraveineuse est d'environ 5,4 litres. La variabilité interindividuelle du volume de distribution de l'hormone parathyroïde et de l'ordre de 40%.

Biotransformation

L'hormone parathyroïde est efficacement éliminée du sang par un processus récepteur-dépendant dans le foie et est dégradée en petits fragments peptidiques. Les fragments dérivés du côté amino-terminal sont ensuite dégradés dans les cellules, alors que les fragments issus du côté carboxy-terminal sont libérés à nouveau dans le sang et éliminés par le rein. Ces fragments carboxy-terminaux pourraient

jouer un rôle dans la régulation de l'activité de l'hormone parathyroïde. Dans les conditions physiologiques, l'hormone parathyroïde entière (1-84) ne représente que 5 à 30% des formes circulantes de la molécule ; alors que 75 à 90% sont sous forme de fragments carboxy-terminaux. Après administration d'une dose sous-cutanée de Preotact, les fragments C-terminaux peuvent représenter jusqu'à 60 à 90% des formes circulantes de la molécule. La clairance systémique de l'hormone parathyroïde (43,5 l/heure) après administration intraveineuse est proche de celle du flux plasmatique hépatique normal et est en accord avec un métabolisme hépatique prédominant pour cette substance active. La variabilité interindividuelle de la clairance systémique est d'environ 15%.

Elimination

L'hormone parathyroïde est métabolisée par le foie et, à un degré moindre, par le rein. L'hormone parathyroïde n'est pas excrétée du corps humain sous forme inchangée. Les fragments carboxy-terminaux circulants sont filtrés par le rein, mais sont ensuite dégradés en fragments plus petits au cours de la réabsorption tubulaire.

Insuffisance hépatique

Une étude menée chez 6 hommes et 6 femmes présentant une insuffisance hépatique modérée a montré une faible augmentation d'environ 20% de la valeur moyenne de l'aire sous la courbe pour l'hormone parathyroïde, par comparaison avec un groupe de 12 sujets présentant une fonction hépatique normale.

Aucune étude n'a été conduite chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

L'exposition totale et la C_{max} d'hormone parathyroïde ont été légèrement augmentées (22% et 56% respectivement) entre un groupe de 8 hommes et 8 femmes présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min) et un groupe de 16 sujets avec fonction rénale normale.

La pharmacocinétique de l'hormone parathyroïde n'a pas été étudiée chez les patientes présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Sujets âgés

Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge (de 47 à 88 ans) pour Preotact. Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

Sexe

Ce médicament n'a été étudié que chez la femme post-ménopausique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données pré cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, mutagénicité, toxicité de la fertilité et des fonctions de reproduction, et tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des singes recevant une dose quotidienne sous-cutanée pendant 6 mois, il a été observé une augmentation du nombre de cas de minéralisation rénale tubulaire à des niveaux d'exposition inférieurs au taux d'exposition clinique.

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 tumeurs osseuses, dont des ostéosarcomes, dus vraisemblablement à un mécanisme épigénétique. En raison des différences de physiologie osseuse entre le rat et l'être humain, la pertinence clinique des ces observations est probablement mineure. Aucun ostéosarcome n'a été observé au cours des essais cliniques.

Aucune étude de toxicité sur le développement, de toxicité foetale, de toxicité péri ou post-natale n'a été conduite. Aucune information n'est disponible sur l'excrétion de l'hormone parathyroïde recombinante dans le lait des animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Mannitol

Acide citrique monohydraté

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique, dilué (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Solvant

Metacrésol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Solution reconstituée : la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 28 jours à 2-8°C. Pour une période de 28 jours, la solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 7 jours à une température inférieure à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A Conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
Conserver le produit à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Une fois le produit reconstitué, la solution peut être conservée hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant 7 jours maximum au cours de la période d'utilisation de 28 jours (voir rubrique 6.3).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est présenté en stylo pré-remplie contenant une cartouche à double compartiment.

L'emballage du médicament est constitué d'une cartouche à double compartiment d'un bouchon central, d'un capuchon serti (avec joint en caoutchouc) obturant le premier compartiment contenant la poudre lyophilisée et d'un bouchon fermant le deuxième compartiment contenant le solvant-pour le mélange .

Cartouche : verre de type I.

Bouchon (central et terminal) : caoutchouc bromobutyle, gris,

Capuchon serti (avec joint en caoutchouc) : aluminium. Le joint est en caoutchouc bromobutyle.

Chaque cartouche à l'intérieur du stylo pré-rempli contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde et 1,13 ml de solvant (14 doses).

Preotact est disponible en boîtes de 2 stylos pré-remplis

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Preotact est injecté à l'aide d'un stylo pré-rempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée pour chaque injection. Le stylo peut être utilisé avec une aiguille standard. Le contenu de la cartouche est reconstitué à l'intérieur du stylo Preotact. Après reconstitution, le liquide doit être clair et incolore.

NE PAS AGITER ; l'agitation peut provoquer une dénaturation de la substance active.

Preotact ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée est trouble, colorée ou contient des particules.

Se reporter au manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo Preotact.

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

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

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/06/339/003

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

Date de première autorisation : 24.04.2006
Date du dernier renouvellement : 24.04.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA
LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant du substances active d'origine biologique

Boehringer-Ingelheim Austria GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Danemark

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION
IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET
EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 03 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Emballage extérieur (Boîte de 2 stylos pré-remplis)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-rempli
Hormone parathyroïde

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

Chaque stylo pré-rempli contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde, correspondant à 14 doses. Après reconstitution, chaque dose de 71,4 microlitres contient 100 microgrammes d'hormone parathyroïde.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, mannitol, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique, metacrésol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.
Chaque stylo pré-rempli contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde sous forme de poudre et 1,13 ml de solvant.

2 stylos pré-remplis par boîte

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter la solution reconstituée.
Lire la notice avant utilisation

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Solution reconstituée : 28 jours

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Stylo pré-rempli (avant reconstitution) : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Conserver le stylo pré-rempli dans le conditionnement extérieur à l'abri de la lumière.
Stylo pré-rempli (après reconstitution) : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas agiter. Une fois la cartouche reconstituée, la solution peut être conservée à une température ne dépassant pas 25°C pendant 7 jours maximum au cours de la période d'utilisation de 28 jours.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/339/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Preotact

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

Stylo pré-remplie

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

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable
Hormone parathyroïde
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1,61 mg d'hormone parathyroïde et 1,13 ml de solvant (14 doses)

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Preotact 100 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-remplie Hormone parathyroïde

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Preotact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Preotact
3. Comment utiliser Preotact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Preotact
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PREOTACT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Preotact est utilisé pour traiter l'ostéoporose chez les femmes à haut risque de fracture après la ménopause. L'ostéoporose est une maladie qui provoque une fragilisation et un amincissement des os. Elle est particulièrement fréquente chez les femmes après la ménopause. La maladie évolue progressivement aussi vous pouvez ne pas en ressentir les symptômes au début. Mais si vous êtes atteinte d'ostéoporose, vous avez plus de risque de présenter des fractures osseuses, particulièrement de la colonne vertébrale, des hanches ou des poignets. Cela peut également être à l'origine de douleurs du dos, de tassement, et de dos bossu.

Preotact réduit le risque de survenue de fracture de la colonne vertébrale car il augmente la qualité et la résistance de vos os.

Il n'a pas été démontré que Preotact réduit le risque de fracture de hanche.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER PREOTACT

N'utilisez jamais Preotact

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'hormone parathyroïde ou à l'un des autres composants contenus dans Preotact,
- si vous subissez ou avez subi des radiothérapies osseuses,
- si vous avez un cancer des os,
- si vous avez des taux élevés de calcium sanguin ou d'autres perturbations du métabolisme phosphocalcique,
- si vous souffrez d'une autre maladie des os (incluant l'hyperparathyroïdisme ou la maladie de Paget),
- si vous avez des taux élevés de phosphatase alcaline,
- si vous souffrez d'une maladie grave des reins,
- si vous souffrez d'une maladie grave du foie.

Faites attention avec Preotact

- si vous avez des taux élevés de calcium dans les urines,
 - si vous présentez des calculs rénaux,
 - si vous prenez des médicaments pour le cœur (par exemple de la digitaline, de la digoxine).
- Parlez-en à votre médecin si vous êtes dans l'une de ces situations.

Mesure des taux de calcium dans le sang et/ou les urines

Votre médecin contrôlera votre réponse au traitement de manière régulière. Il ou elle devra vous prescrire régulièrement des tests sanguins et/ou urinaires pour mesurer vos taux de calcium sanguin et/ou urinaire à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement.

Enfants et adolescents

Preotact ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devez utiliser Preotact avec précaution si vous prenez des médicaments pour le cœur (par exemple de la digitaline, de la digoxine).

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas Preotact si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des vertiges, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines avant de vous sentir mieux.

Informations importantes concernant certains composants de Preotact

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Il peut donc être considéré comme « sans sel ».

3. COMMENT UTILISER PREOTACT

Vous devez toujours utiliser Preotact comme vous l'a indiqué votre médecin. En cas de doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La dose habituelle de Preotact est de 100 microgrammes par jour.

Votre médecin pourra vous conseiller une supplémentation en calcium et vitamine D. Votre médecin vous indiquera combien vous devrez en prendre chaque jour.

Mode d'administration

Le stylo pré-rempli Preotact est prêt à l'emploi après mélange de la poudre et de la solution par basculement du stylo d'arrière en avant.

La solution est alors prête à être injectée dans l'abdomen (sous la peau). Hors utilisation, placez le stylo pré-rempli au réfrigérateur.

Information importante avant d'utiliser Preotact

- Réaliser l'injection de Preotact peu de temps après avoir sorti le stylo Preotact du réfrigérateur
- Remettre le stylo pré-rempli au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne jamais retirer une cartouche en cours d'utilisation du stylo injecteur.
- **NE PAS AGITER** le stylo pré-rempli (ni avant, ni après l'injection) car cela pourrait détruire les effets de la substance active,
- Utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection et la jeter après chaque utilisation,
- Ne jamais conserver votre stylo pré-rempli avec une aiguille fixée,
- Toujours attacher une nouvelle aiguille avant utilisation,
- Ne jamais partager votre stylo pré-rempli avec quelqu'un d'autre.

Se reporter au manuel d'utilisation (fourni avec le stylo pré-rempli) pour savoir comment utiliser le stylo Preotact.

La prise de nourriture ou de boisson n'a aucune influence sur les effets de Preotact.

Durée du traitement

Poursuivre votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit, généralement pas plus de 24 mois.

Si vous avez pris plus de Preotact que vous n'auriez dû

Si, par accident, vous vous injectez plus d'une dose de Preotact par jour, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Preotact

Si vous oubliez de prendre Preotact (ou que vous ne pouvez pas le prendre à l'heure habituelle), prenez le dès que possible le même jour. Ne jamais administrer plus d'une injection le même jour. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Preotact

Si vous avez l'intention d'arrêter de prendre Preotact avant d'avoir fini votre traitement, veuillez en discuter avec votre médecin.

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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Preotact est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence des effets indésirables possibles énumérés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante :

Très fréquents (plus d'1 patient sur 10)

Fréquents (1 à 10 patients sur 100)

Peu fréquents (1 à 10 patients sur 1 000)

Rares (1 à 10 patients sur 10 000)

Très rares (moins d'un patient sur 10 000)

Très fréquents:

- augmentation du taux de calcium dans le sang,
- augmentation du taux de calcium dans les urines,
- nausées.

Fréquents:

- douleur au niveau du dos,
- constipation, diarrhée,
- diminution de la force musculaire, crampes musculaires, vertiges,
- rougeur de la peau (érythème) au point d'injection,
- pulsations cardiaques accélérées ou irrégulières,
- maux de têtes, douleurs aux extrémités,
- problème d'estomac, vomissements,
- fatigue.

Peu fréquents:

- douleur abdominale,
- syndrome grippal,
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang,
- augmentation du taux des phosphatases alcalines dans le sang,
- irritation de la peau au point d'injection,
- perte d'appétit,
- perturbation de l'odorat et du goût.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PREOTACT

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

Ne pas utiliser Preotact après la date de péremption mentionnée sur le stylo pré-remplie et sur l'emballage après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Avant reconstitution :

- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Ne pas congeler.
- Conserver Preotact à l'abri de la lumière.

Après reconstitution :

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Une fois, mélangé, le stylo pré-remplie peut être conservé 28 jours au réfrigérateur.
- Ne pas utiliser ce médicament plus de 28 jours après qu'il ait été mélangé.
- Le stylo pré-remplie mélangé peut être conservé jusqu'à 7 jours hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C, au cours de la période d'utilisation de 28 jours.
- Ne pas conserver ce médicament s'il n'a pas été conservé correctement, la jeter, même si la cartouche n'a pas été entièrement utilisée.
- Ne pas utiliser Preotact si la solution devient trouble ou colorée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égoût 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

Que contient Preotact

- La substance active est l'hormone parathyroïde. Chaque stylo pré-remplie contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde, correspondant à 14 doses. Après reconstitution, chaque dose de 71,4 microlitres contient 100 microgrammes d'hormone parathyroïde.
- Les autres composants sont :

La poudre contient :

Chlorure de sodium,
Mannitol,
Acide citrique monohydraté,
Acide chlorhydrique,
Hydroxyde de sodium.

Le solvant contient du metacrésol et de l'eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Preotact et contenu de l'emballage extérieur

Preotact est une poudre et du solvant pour solution injectable.

Preotact est présenté en stylo pré-remplie contenant une cartouche double compartiment. Le premier compartiment contient 1,61 mg d'hormone parathyroïde sous forme de poudre et le second compartiment contient 1,13 ml de solvant.

Preotact est disponible en boîte de 2 stylos pré remplis.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

NPS Pharma Holdings Limited
Grand Canal House
1 Grand Canal Street Upper
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le MM/AAAA.

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

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

PREOTACT

LE STYLO PRÉ-REMPLI

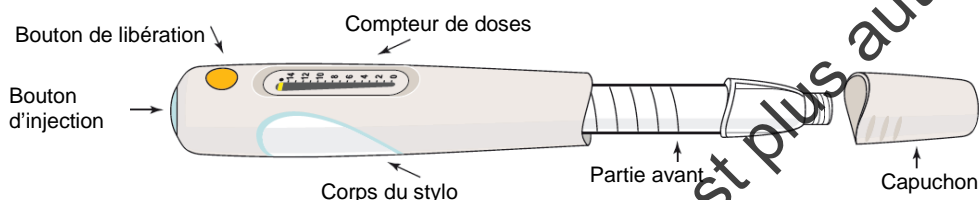
Le stylo pré-rempli Preotact a été spécialement conçu pour faciliter votre traitement de l'ostéoporose par auto-injection de Preotact.

Avant d'effectuer votre première injection au moyen d'un nouveau stylo pré-rempli, vous devez fixer une aiguille et mélanger le médicament en suivant les instructions de cette notice. N'effectuez le mélange que pour un stylo à la fois.

Le stylo pré-rempli contient une quantité de médicament suffisante pour 14 jours.

Chaque jour, vous devez vérifier que le médicament est limpide, fixer une nouvelle aiguille, effectuer l'injection dans votre abdomen puis jeter l'aiguille avant de remettre votre stylo pré-rempli au réfrigérateur (entre 2°- et 8°C) afin de le conserver.

Le stylo pré-rempli avant le mélange :



Le stylo prérempli après mélange :



Veillez lire attentivement les informations figurant dans les cadres rouges, elles sont importantes pour vous.

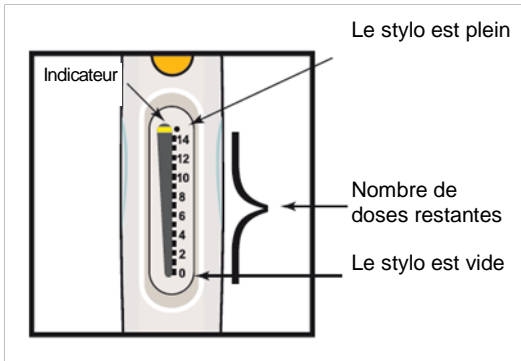
Les étapes que vous devez suivre avec un nouveau stylo pré rempli :

- Fixer une aiguille
- Mélanger le médicament
- Éliminer l'air résiduel (amorcer le stylo)
- Injecter la dose quotidienne ou conserver le stylo pré rempli

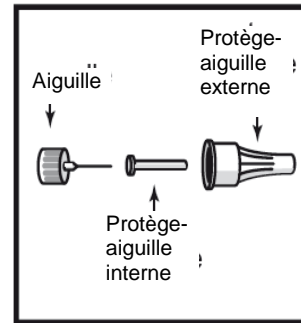
Les étapes que vous devez suivre pour chacune des 14 injections :

- Fixer une aiguille
 - Effectuer l'injection quotidienne
 - Conserver le stylo pré rempli
-

Le compteur de doses



L'aiguille



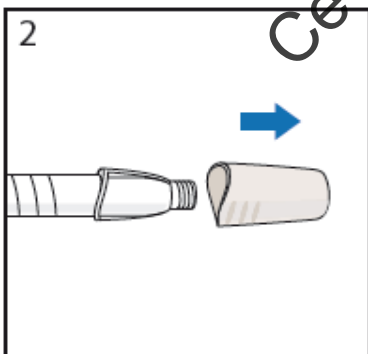
Quand vous recevez votre stylo pré-rempli, le compteur de doses indique ● afin de montrer que le stylo est plein.

Quand le compteur de doses est à 0, le stylo pré-rempli est vide et vous devez en prendre un nouveau.

Fixer une aiguille

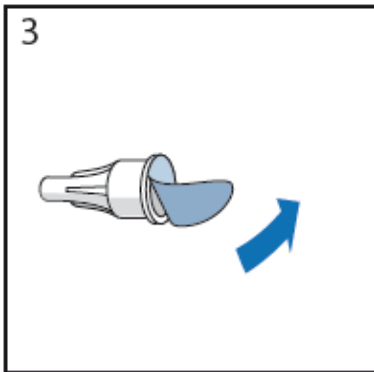


Lavez-vous les mains au savon et à l'eau avant de manipuler le stylo pré-rempli

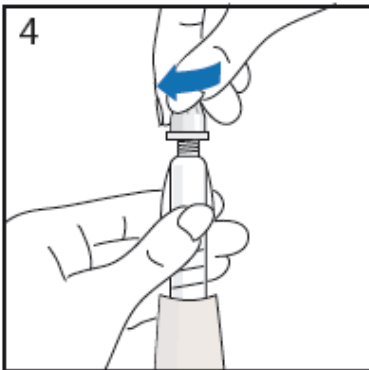


Enlevez le capuchon en tirant en ligne droite sur l'extrémité avant du stylo pré-rempli.

Ce médicament n'est plus autorisé



Retirez le papier protecteur du protège-aiguille.



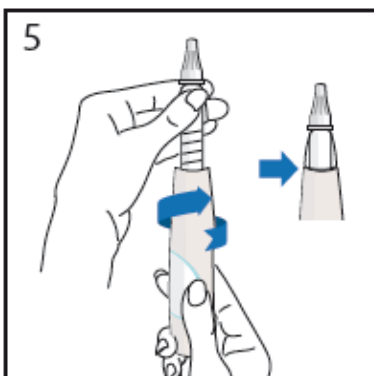
Saisissez l'extrémité avant transparente du stylo pré rempli et vissez à fond l'aiguille sur cette extrémité.

Veillez à ne pas appuyer sur le bouton jaune de libération tandis que vous préparez le stylo pré-rempli ; si vous le faites accidentellement, le bouton d'injection bleu sortira.

Ne le repoussez pas tant que cette notice ne vous indiquera pas de le faire.

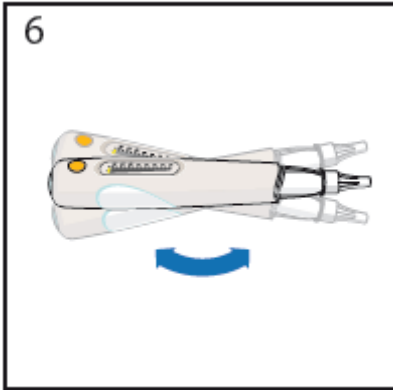
Ce médicament n'est plus autorisé

Mélanger le médicament



« Clic »

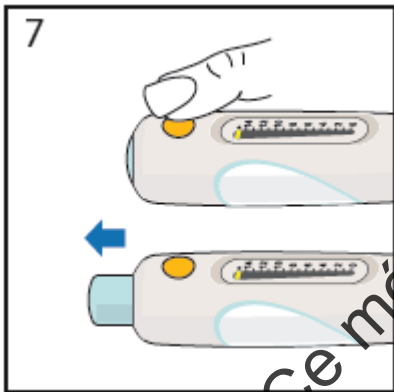
- **Pointez l'aiguille à la verticale vers le haut**
- Vissez le stylo pré rempli jusqu'à ce que la partie avant transparente et le corps du stylo se rejoignent.
- Vous entendrez et ressentirez un **clic** à la fin.



N'agitez pas le stylo pré-rempli.

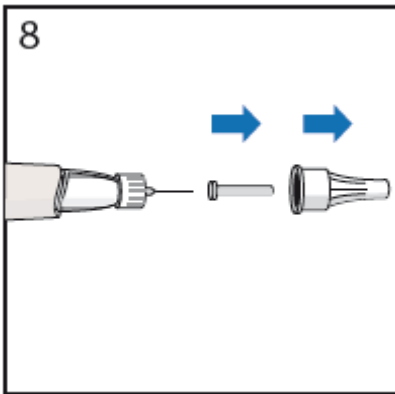
- Faites **délicatement** basculer le stylo pré rempli d'arrière en avant pendant quelques instants afin de mélanger le médicament
- Laissez le stylo au repos pendant environ une minute jusqu'à ce que le médicament soit totalement mélangé
- Vérifiez que le médicament est limpide

Préparation du nouveau stylo pré rempli pour utilisation : éliminer l'air (amorçage)

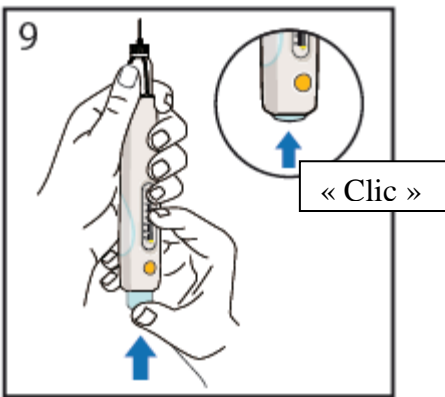


Appuyez sur le bouton de libération jaune pour libérer le bouton d'injection bleu

Ce médicament n'est plus autorisé



Retirez les deux protège-aiguille.
 Conservez le protège-aiguille extérieur.
 Vous en aurez besoin pour enlever
 l'aiguille après l'injection

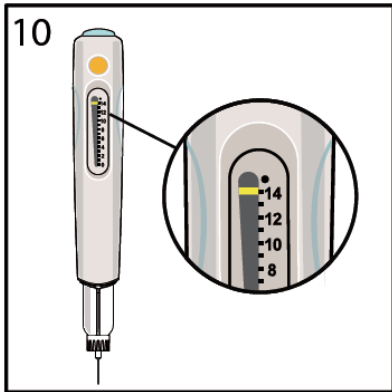


Pointez l'aiguille à la verticale vers le haut et
 appuyez sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce
 qu'il soit totalement enfoncé.
 Vous entendrez un « clic » (voir le schéma)

Ceci entraînera la sortie de la plus grande partie
 de l'air présent dans le stylo pré-rempli et est
 appelée 'amorçage »

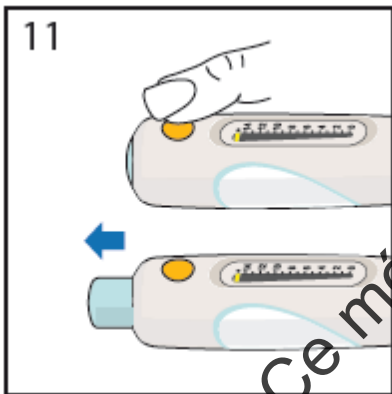
- L' amorçage doit se faire à chaque fois que vous effectuez le mélange pour un nouveau stylo pré-rempli
- Une petite quantité de médicament peut sortir du stylo, ce qui est normal
- Une petite bulle d'air peut rester dans le stylo pré-rempli, ce qui est normal

Ce médicament n'est plus autorisé



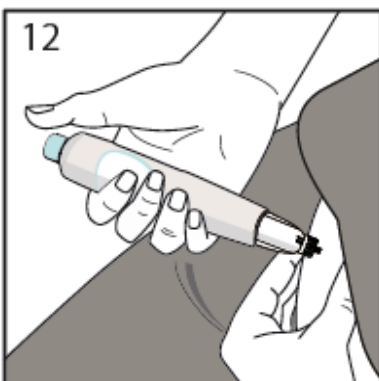
Le compteur de dose indique maintenant 14, et le stylo pré rempli est prêt à l'emploi. Vous pouvez choisir de continuer et faire votre injection quotidienne maintenant ou de conserver le stylo pré-rempli au réfrigérateur comme décrit à la partie « informations pratiques » à la fin de cette notice.

L'injection quotidienne

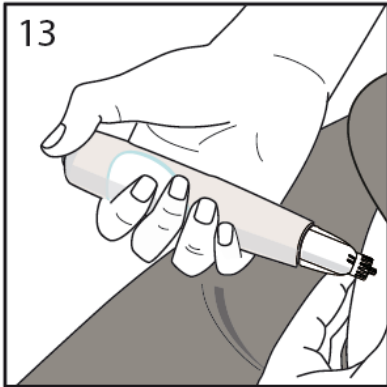


Vérifiez que vous avez une aiguille sur le stylo pré-rempli (voir les images 3 et 4). Si vous venez de mélanger pour un nouveau stylo pré-rempli, vous pouvez utiliser l'aiguille déjà fixée

- Appuyez sur le bouton de libération jaune afin de libérer le bouton d'injection bleu

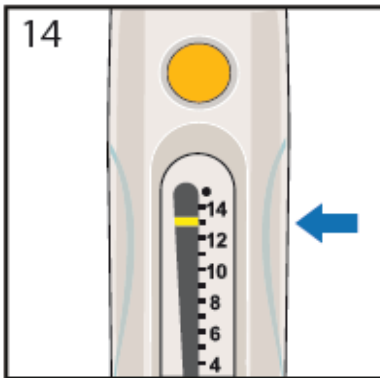


Pincez un pli de peau sur l'abdomen et faites l'injection à un angle de 90°, comme votre médecin ou votre infirmière vous l'a montré

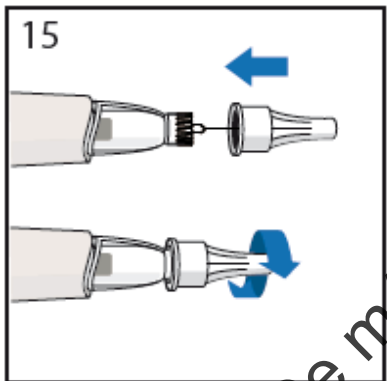


10 secs.

Appuyez sur le bouton d'injection bleu jusqu'à ce qu'il soit totalement enfoncé et se verrouille puis **comptez lentement jusqu'à 10** et retirez l'aiguille de votre peau

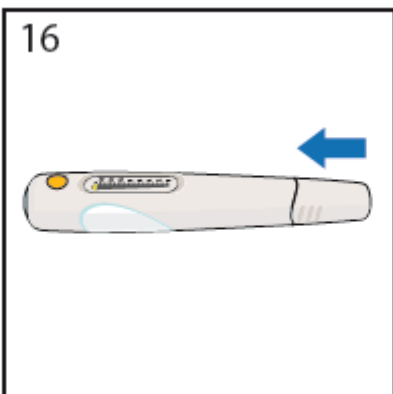


Le compteur de doses est maintenant diminué d'une unité



- Placez le protège-aiguille extérieur sur l'aiguille
- Dévissez l'aiguille
- Jetez l'aiguille de la façon indiquée par votre médecin ou votre infirmière

Chaque aiguille doit être utilisée une seule fois



Remplacez le capuchon sur le stylo pré-rempli et mettez le stylo au réfrigérateur

Ce médicament n'est plus autorisé

Informations pratiques

- Le stylo pré-rempli a une date de péremption imprimée sur le stylo ; n'utilisez pas le médicament après cette date.
- Le médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 28 jours après qu'il ait été mélangé.
- Vous pouvez conserver le stylo pré-rempli non mélangé à une température entre 2° - 25° C,
- Ôtez l'aiguille après chaque injection quotidienne et remettez le stylo pré-rempli au réfrigérateur entre 2° - 8°C.
- Vous pouvez conserver le stylo pré-rempli mélangé **jusqu'à sept jours** à température ambiante entre 2° - 25 °C
- Protégez le médicament et le stylo pré-rempli de la lumière directe du soleil
- N'injectez pas le médicament s'il est trouble ou coloré (s'il n'est pas limpide)
- Ne conservez pas le stylo pré-rempli avec l'aiguille fixée sur celui-ci
- Ne donnez pas votre médicament à une autre personne
- Si vous avez laissé tomber votre stylo pré-rempli, vous devez le remplacer

Ce médicament n'est plus autorisé