

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrProlia^{MD}
(denosumab)

Solution pour injection à 60 mg/mL
Seringue préremplie

Norme reconnue

Inhibiteur du ligand du RANK
(Régulateur du métabolisme osseux)

Les médecins doivent s'être complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de PROLIA et avec toute la monographie du produit avant de le prescrire.

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Date d'autorisation :
18 octobre 2011

Numéro de contrôle : 149015

© 2011 Amgen Canada Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

PrProlia^{MD}
(denosumab)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution pour injection / 60 mg de denosumab dans 1 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique	Seringue préremplie à usage unique : sorbitol, acétate, polysorbate 20, eau pour injection (USP) et hydroxyde de sodium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

PROLIA (denosumab) est un anticorps monoclonal IgG2 humain doté d'affinité et de spécificité pour le ligand du RANK (RANKL) humain, qui empêche le RANKL d'activer son récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. La prévention de l'interaction entre le RANK et son ligand inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, ce qui réduit la résorption osseuse. Le denosumab a un poids moléculaire de 147 kDa environ et est produit dans des cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois, ou CHO) génétiquement modifiées.

PROLIA est présenté sous forme de solution stérile à usage unique, sans agent de conservation, limpide, incolore à jaunâtre et de pH 5,2. PROLIA est offert en seringue préremplie contenant 1,0 mL d'une solution à 60 mg/mL devant être administrée par injection sous-cutanée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Ostéoporose postménopausique

PROLIA (denosumab) est indiqué dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, PROLIA réduit l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

La majorité des patientes traitées par PROLIA dans l'essai clinique sur l'ostéoporose postménopausique (OPM) étaient âgées de 65 ans ou plus (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de PROLIA n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants. PROLIA n'est pas indiqué chez les enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à tout autre composant du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Hypocalcémie

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D est important chez toutes les patientes.

PROLIA renferme le même ingrédient actif que celui contenu dans XGEVA^{MC} (denosumab). Les patientes traitées par PROLIA ne doivent pas recevoir XGEVA.

Endocrinien/métabolisme

Hypocalcémie

Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par PROLIA. Les autres troubles touchant le métabolisme des minéraux (p. ex., carence en vitamine D) doivent être traités. Chez les patientes prédisposées à l'hypocalcémie (p. ex., antécédents d'hypoparathyroïdie, chirurgie de la thyroïde, chirurgie de la parathyroïde, syndromes de malabsorption, excision de l'intestin grêle, insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine < 30 mL/min] ou traitement par dialyse), une surveillance clinique de la concentration de calcium est recommandée (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). On doit conseiller aux patientes de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie, tel qu'une paresthésie ou des spasmes musculaires (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Hypocalcémie**).

Infections

Au cours d'un essai clinique de 3 ans chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par PROLIA (4,1 %) que dans le groupe recevant le placebo (3,4 %). Des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par PROLIA (0,4 %) que dans le groupe recevant le placebo (< 0,1 %). Il s'agissait principalement de cas de cellulite. De même, les infections de l'abdomen, des voies urinaires et des oreilles ont été plus fréquentes chez les patientes traitées par PROLIA. L'endocardite a également été rapportée plus fréquemment chez les patientes traitées par PROLIA (groupe sous PROLIA, < 0,1 %; groupe sous placebo, 0 %). La fréquence des infections opportunistes était équivalente dans les groupes sous PROLIA et sous placebo, et la fréquence globale des infections cutanées a été semblable dans les groupes recevant PROLIA

(1,5 %) ou un placebo (1,2 %). On doit recommander aux patientes de consulter rapidement un médecin si elles voient apparaître des signes ou des symptômes d'infection sévère, entre autres de cellulite et d'érysipèle (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Infections**).

Les patientes qui prennent des immunosuppresseurs en concomitance ou dont le système immunitaire est affaibli pourraient être à risque plus élevé d'infections graves. Il convient d'examiner le profil avantages-risques de ces patientes avant de les traiter par PROLIA. Chez les patientes où il apparaît des infections graves pendant un traitement par PROLIA, les prescripteurs doivent évaluer la nécessité de poursuivre un tel traitement.

Événements dermatologiques

Au cours d'un vaste essai clinique de 3 ans mené auprès de plus de 7800 femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme tels que dermatite, eczéma et éruptions cutanées sont survenus à une fréquence significativement plus élevée dans le groupe traité par PROLIA (10,8 %) que dans le groupe recevant le placebo (8,2 %). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection. Envisager l'arrêt du traitement par PROLIA si des symptômes sévères se manifestent (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Événements dermatologiques**).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez les patients traités par le denosumab ou des bisphosphonates, une autre classe d'agents anti-résorption. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients cancéreux; toutefois, quelques cas ont été signalés chez des patients atteints d'ostéoporose. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés au cours des études cliniques chez des patients recevant du denosumab à raison de 60 mg tous les 6 mois pour le traitement de l'ostéoporose. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés dans des études cliniques menées auprès de patients atteints d'un cancer de stade avancé qui recevaient du denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines, la dose évaluée.

Les facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire comprennent un diagnostic de cancer avec lésions osseuses, des traitements concomitants (p. ex., chimiothérapie, produits biologiques antiangiogéniques, corticostéroïdes, radiothérapie de la tête et du cou), une mauvaise hygiène buccale, des extractions dentaires et des troubles concomitants (p. ex., affection dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection).

Il convient d'envisager un examen dentaire et l'exécution des interventions dentaires préventives qui s'imposent avant le traitement par PROLIA chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire tels que des interventions dentaires invasives (p. ex., extraction d'une dent, pose d'implants dentaires, chirurgie buccale), diagnostic d'un cancer, traitements concomitants (p. ex., chimiothérapie, corticostéroïdes), mauvaise hygiène buccale et troubles concomitants (p. ex., parodontopathie et/ou autre affection dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection, prothèses dentaires mal ajustées).

Une bonne hygiène buccale doit être maintenue pendant le traitement par PROLIA. S'il survient une ostéonécrose de la mâchoire au cours du traitement par PROLIA, le médecin doit se fier à son jugement clinique pour orienter le plan de traitement en fonction de l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patiente (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Ostéonécrose de la mâchoire**).

Inhibition du renouvellement osseux

Au cours des essais cliniques menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, le traitement par PROLIA a entraîné une inhibition importante du renouvellement osseux, comme en témoignaient les marqueurs du renouvellement osseux et l'histomorphométrie osseuse. La portée de ces observations et l'effet d'un traitement de longue durée par PROLIA sont inconnus. Surveiller l'apparition d'ostéonécrose de la mâchoire, de fractures atypiques et de retards de consolidation chez les patientes (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, Consolidation des fractures et Ostéonécrose de la mâchoire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, et ESSAIS CLINIQUES, Histologie et histomorphométrie osseuse**).

Affections malignes

Voir la section **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes.

PROLIA est indiqué uniquement chez les femmes ménopausées (voir également la section **Pédiatrie** ci-dessous) et n'est pas recommandé chez les femmes qui pourraient tomber enceintes. Nous invitons les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par PROLIA à s'inscrire au Programme de surveillance des grossesses d'Amgen. Pour l'inscription, les patientes ou leur médecin doivent composer le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436).

Des études de la toxicité sur le développement ont été effectuées chez le macaque de Buffon à des doses correspondant à une exposition (ASC) jusqu'à 100 fois supérieure à celle à laquelle sont soumis les humains. Aucune indication d'altération de la fécondité ou de lésion fœtale n'a été observée. Les études chez la souris portent à croire que l'absence du RANKL pourrait perturber le développement des ganglions lymphatiques chez le fœtus et nuire à la dentition et à la croissance osseuse postnatales.

Les études chez la souris semblent également indiquer que l'absence du RANKL durant la grossesse pourrait perturber la maturation des glandes mammaires et entraîner une altération de la lactation après la parturition.

Femmes qui allaitent

L'utilisation de PROLIA n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (voir également la section **Pédiatrie** ci-dessous). On ignore si PROLIA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que PROLIA peut entraîner des effets indésirables chez les bébés nourris au sein, il faut soit cesser l'allaitement soit cesser de prendre le médicament. Nous invitons les femmes qui allaitent pendant le traitement par PROLIA à s'inscrire au Programme de surveillance de l'allaitement d'Amgen. Pour l'inscription, les patientes ou leur médecin doivent composer le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de PROLIA chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

PROLIA n'est pas recommandé chez l'enfant. Des primates adolescents (macaques de Buffon) à qui l'on avait administré du denosumab à 27 et 150 fois (dose de 10 et de 50 mg/kg) l'exposition clinique selon l'ASC ont présenté des anomalies des cartilages de conjugaison. Chez les rats nouveau-nés, l'inhibition du RANKL (cible du traitement par le denosumab) à l'aide d'un produit de fusion constitué d'ostéoprotégérine couplée au fragment Fc (OPG-Fc) et administré à fortes doses a été associée à l'inhibition de la croissance des os et de l'éruption des dents. Par conséquent, le traitement par PROLIA pourrait inhiber la croissance des os chez les enfants ayant des cartilages de conjugaison actifs ainsi que l'éruption des dents (voir la **PARTIE II, TOXICOLOGIE, Toxicologie animale**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

Dans l'essai clinique portant sur l'ostéoporose postménopausique, 94,7 % des patientes ayant reçu PROLIA avaient 65 ans ou plus et 31,6 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée entre les patientes de 65 ans ou plus et celles de 75 ans ou plus sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité, et les autres expériences cliniques rapportées n'ont pas signalé de différence dans les réponses entre les patientes jeunes et âgées; toutefois, on ne peut exclure une sensibilité plus élevée chez certaines personnes plus âgées.

Insuffisance rénale

Dans une étude comportant 55 patients présentant divers degrés de fonction rénale, dont des patients sous dialyse, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du denosumab; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

Au cours des études cliniques, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou soumis à une dialyse étaient plus à risque d'hypocalcémie. Un apport adéquat en calcium et en vitamine D est important chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypocalcémie**).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de PROLIA n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patientes ayant des antécédents d'hypocalcémie, présentant des signes et des symptômes d'hypocalcémie ou prédisposées à l'hypocalcémie (p. ex., antécédents d'hypoparathyroïdie, chirurgie de la thyroïde, chirurgie de la parathyroïde, syndromes de malabsorption, excision de l'intestin grêle, insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine < 30 mL/min] ou traitement par dialyse), une surveillance clinique de la concentration de calcium est recommandée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

Renseignements à fournir à la patiente

Les patientes doivent prendre un supplément adéquat de calcium et de vitamine D. On doit informer toutes les patientes de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour le maintien de la calcémie. On doit conseiller aux patientes de consulter rapidement un médecin

si elles voient apparaître des signes ou des symptômes d'hypocalcémie (p. ex., paresthésie ou spasmes musculaires) (voir la **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

On doit conseiller aux patientes de consulter rapidement un médecin si elles voient apparaître des signes ou des symptômes de cellulite.

Les patientes doivent connaître les effets secondaires les plus fréquemment associés au traitement par PROLIA.

Si une dose de PROLIA est oubliée, l'injection devra être administrée dès qu'il sera pratique de le faire. Par la suite, les injections doivent être effectuées à intervalles de 6 mois à compter de la date de la dernière injection.

Allergies au latex

La patiente ou le soignant doit être informé que le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie à usage unique contient du caoutchouc naturel sec (un produit dérivé du latex) et qu'il ne doit pas être manipulé par des personnes ayant une sensibilité connue au latex.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au total, 8091 femmes (4050 recevant PROLIA et 4041, un placebo) présentant de l'ostéoporose postménopausique ou une faible masse osseuse (étude 1 et étude 2) ont été admises à des études contrôlées par placebo.

Effets indésirables d'un médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

L'innocuité de PROLIA a été évaluée dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 5 ans.

L'innocuité de PROLIA dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique a été évaluée dans une vaste étude multinationale avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 3 ans menée auprès de 7808 femmes ménopausées âgées de 60 à 91 ans qui étaient atteintes d'ostéoporose (étude 1). Au total, 3876 femmes ont reçu un placebo et 3886 femmes ont reçu PROLIA administré une fois tous les six mois en une seule injection sous-cutanée (SC) de 60 mg. Toutes les femmes ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. La fréquence des événements indésirables a été de 93 % dans les deux groupes (n = 3605 dans le groupe traité par PROLIA et n = 3607 dans le groupe sous placebo). Les 3 événements indésirables les plus fréquents globalement ont été la dorsalgie (1347 [34,7 %] sous PROLIA, 1340 [34,6 %] sous placebo), l'arthralgie (784 [20,2 %] sous PROLIA, 782 [20,2 %] sous placebo) et l'hypertension (614

[15,8 %] sous PROLIA, 636 [16,4 %] sous placebo). Les événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 5 % et supérieure à celle du placebo) ont été la dorsalgie (1347 [34,7 %] sous PROLIA, 1340 [34,6 %] sous placebo), la douleur aux extrémités (453 [11,7 %] sous PROLIA, 430 [11,1 %] sous placebo), l'hypercholestérolémie (280 [7,2 %] sous PROLIA, 236 [6,1 %] sous placebo), la douleur musculosquelettique (297 [7,6 %] sous PROLIA, 291 [7,5 %] sous placebo) et la cystite (228 [5,9 %] sous PROLIA, 225 [5,8 %] sous placebo). La fréquence des événements indésirables graves a été de 25,8 % (n = 1004) dans le groupe traité par PROLIA et de 25,1 % (n = 972) dans le groupe sous placebo. Les 3 événements indésirables graves les plus fréquents ont été l'arthrose (63 [1,6 %] sous PROLIA, 79 [2,0 %] sous placebo), la fibrillation auriculaire (36 [0,9 %] sous PROLIA, 33 [0,9 %] sous placebo) et la pneumonie (34 [0,9 %] sous PROLIA, 36 [0,9 %] sous placebo). Il y a eu 70 décès (1,8 %) dans le groupe recevant le denosumab et 90 (2,3 %) dans le groupe sous placebo. Des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont survenus chez 192 (4,9 %) femmes dans le groupe sous PROLIA et 202 (5,2 %) femmes dans le groupe sous placebo. Les 3 événements indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement ont été le cancer du sein (y compris des antécédents de cancer du sein) (20 [0,5 %] sous PROLIA, 10 [0,3 %] sous placebo), la dorsalgie (6 [0,2 %] sous PROLIA, 10 [0,3 %] sous placebo) et la constipation (6 [0,2 %] sous PROLIA, 6 [0,2 %] sous placebo). Des troubles cardiaques menant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 14 patientes (0,4 %) du groupe traité par PROLIA et 3 patientes (< 0,1 %) du groupe recevant le placebo.

Les événements indésirables rapportés chez 1 % ou plus des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1. Événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique

SYSTÈME ORGANIQUE Terme préconisé	PROLIA (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie	129 (3,3)	107 (2,8)
TROUBLES CARDIAQUES		
Angine de poitrine	101 (2,6)	87 (2,2)
Fibrillation auriculaire	79 (2,0)	77 (2,0)
Palpitations	59 (1,5)	59 (1,5)
Insuffisance cardiaque	53 (1,4)	38 (1,0)
Arythmie	41 (1,1)	41 (1,1)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Vertige	195 (5,0)	187 (4,8)
Acouphène	35 (0,9)	55 (1,4)
TROUBLES ENDOCRINIENS		
Hypothyroïdie	62 (1,6)	59 (1,5)
TROUBLES OCULAIRES		
Cataracte	229 (5,9)	253 (6,5)
Glaucome	59 (1,5)	64 (1,7)
Conjonctivite	48 (1,2)	59 (1,5)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Constipation	355 (9,1)	361 (9,3)
Diarrhée	228 (5,9)	236 (6,1)
Dyspepsie	178 (4,6)	212 (5,5)
Nausées	178 (4,6)	193 (5,0)
Douleurs abdominales	146 (3,8)	149 (3,8)
Douleurs abdominales hautes	129 (3,3)	111 (2,9)
Gastrite	99 (2,5)	109 (2,8)
Vomissements	91 (2,3)	93 (2,4)
Flatulence	84 (2,2)	53 (1,4)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	80 (2,1)	66 (1,7)
Hémorroïdes	55 (1,4)	50 (1,3)
Hernie hiatale	49 (1,3)	56 (1,4)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'INJECTION		
Œdème périphérique	189 (4,9)	155 (4,0)
Fatigue	115 (3,0)	127 (3,3)
Asthénie	90 (2,3)	73 (1,9)
Douleurs thoraciques non cardiaques	84 (2,2)	90 (2,3)
Douleur	47 (1,2)	55 (1,4)
Pyrexie	45 (1,2)	40 (1,0)

SYSTÈME ORGANIQUE	PROLIA	Placebo
Terme préconisé	(N = 3886)	(N = 3876)
	n (%)	n (%)
TROUBLES HÉPATOBIILAIRES		
Lithiase biliaire	52 (1,3)	69 (1,8)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	563 (14,5)	600 (15,5)
Grippe	331 (8,5)	335 (8,6)
Bronchite	301 (7,7)	301 (7,8)
Infection urinaire	245 (6,3)	253 (6,5)
Cystite	228 (5,9)	225 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	190 (4,9)	167 (4,3)
Pneumonie	152 (3,9)	150 (3,9)
Sinusite	101 (2,6)	121 (3,1)
Pharyngite	91 (2,3)	78 (2,0)
Gastro-entérite	81 (2,1)	94 (2,4)
Zona	79 (2,0)	72 (1,9)
Infection des voies respiratoires inférieures	69 (1,8)	86 (2,2)
Infection virale	66 (1,7)	72 (1,9)
Rhinite	63 (1,6)	84 (2,2)
Infection des voies respiratoires	55 (1,4)	69 (1,8)
Otite	43 (1,1)	21 (0,5)
Infection dentaire	26 (0,7)	41 (1,1)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Chute	205 (5,3)	250 (6,4)
Contusion	162 (4,2)	192 (5,0)
Fracture du radius	104 (2,7)	116 (3,0)
Entorse	60 (1,5)	65 (1,7)
Douleur liée à une intervention	57 (1,5)	54 (1,4)
Fracture de l'humérus	42 (1,1)	49 (1,3)
Fracture d'une côte	40 (1,0)	33 (0,9)
Fracture du cubitus	37 (1,0)	39 (1,0)
Fracture du pied	34 (0,9)	39 (1,0)
Fracture d'une vertèbre lombaire	25 (0,6)	72 (1,9)
Fracture d'une vertèbre thoracique	22 (0,6)	53 (1,4)
EXAMENS		
Diminution du poids	41 (1,1)	49 (1,3)
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET DE LA NUTRITION		
Hypercholestérolémie	280 (7,2)	236 (6,1)
Diabète sucré	62 (1,6)	58 (1,5)
Hyperlipidémie	45 (1,2)	35 (0,9)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Dorsalgie	1347 (34,7)	1340 (34,6)
Arthralgie	784 (20,2)	782 (20,2)
Douleur aux extrémités	453 (11,7)	430 (11,1)
Arthrose	436 (11,2)	442 (11,4)
Douleur musculosquelettique	297 (7,6)	291 (7,5)
Spasmes musculaires	167 (4,3)	182 (4,7)
Douleur osseuse	142 (3,7)	117 (3,0)

SYSTÈME ORGANIQUE	PROLIA	Placebo
Terme préconisé	(N = 3886)	(N = 3876)
	n (%)	n (%)
Cervicalgie	129 (3,3)	136 (3,5)
Myalgie	114 (2,9)	94 (2,4)
Arthrose de la colonne vertébrale	82 (2,1)	64 (1,7)
Douleur thoracique musculosquelettique	61 (1,6)	63 (1,6)
Tendinite	56 (1,4)	47 (1,2)
Enflure d'une articulation	55 (1,4)	66 (1,7)
Arthrite	48 (1,2)	53 (1,4)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée	237 (6,1)	258 (6,7)
Étourdissements	217 (5,6)	218 (5,6)
Sciatique	178 (4,6)	149 (3,8)
Syncope	67 (1,7)	71 (1,8)
Paresthésie	63 (1,6)	56 (1,4)
Trouble de la mémoire	52 (1,3)	37 (1,0)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Dépression	213 (5,5)	221 (5,7)
Insomnie	126 (3,2)	122 (3,1)
Anxiété	123 (3,2)	123 (3,2)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Incontinence urinaire	39 (1,0)	40 (1,0)
Kyste rénal	23 (0,6)	39 (1,0)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	224 (5,8)	238 (6,1)
Dyspnée	93 (2,4)	105 (2,7)
Asthme	66 (1,7)	65 (1,7)
Douleur pharyngo-laryngienne	52 (1,3)	67 (1,7)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	38 (1,0)	39 (1,0)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	96 (2,5)	79 (2,0)
Prurit	87 (2,2)	82 (2,1)
Eczéma	50 (1,3)	25 (0,6)
Alopécie	31 (0,8)	41 (1,1)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	614 (15,8)	636 (16,4)
Varices	58 (1,5)	60 (1,5)
Hématome	38 (1,0)	51 (1,3)

N = Nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit à l'étude

n = Nombre de sujets ayant rapporté ≥ 1 événement

Ne comprend que les événements indésirables survenus en cours de traitement

Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques* (< 1 %)

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : arthralgie, spasmes musculaires, douleur aux extrémités, douleur osseuse, myalgie, raideur musculosquelettique, douleur musculosquelettique, arthrose, cervicalgie, exostose, enflure d'une articulation, fatigue musculaire, gêne dans un membre, tendinite, raideur articulaire, faiblesse musculaire, nodule aux extrémités, fistule, douleur à l'aîne, ankylose d'une articulation, déformation d'un membre, hémorragie musculaire, polyarthrite rhumatoïde, déformation de la colonne vertébrale, spondylite, pseudopolyarthrite rhizomélique, sensation de lourdeur, arthrite, callosité osseuse excessive, déformation du pied, atrophie musculaire, ostéite, rachitisme rénal, augmentation de la résorption osseuse, synovite, douleur aux tendons, ténosynovite

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : nausée, constipation, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, flatulence, douleurs abdominales hautes, sécheresse buccale, gastrite, dyspepsie, gêne gastrique, ballonnement abdominal, gêne abdominale, douleurs abdominales basses, maladie cœliaque, concrétion fécale, selles fréquentes, ulcère gastrique, gastrite érosive, reflux gastro-œsophagien pathologique, gingivite, glossodynie, hémorroïdes, syndrome du côlon irritable, fistule de la cavité buccale, pancréatite, pancréatite aiguë, rectorragie, stomatite aphteuse, changement du transit intestinal, entérocolite, gastroduodénite, hémorragie digestive, gonflement des lèvres, méléna, spasme œsophagien, prolapsus rectal, œsophagite par reflux, ulcération de la langue

INFECTIONS ET INFESTATIONS : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, infection urinaire, rhinite, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie, bronchite, cystite, sinusite, zona, herpès oral, pharyngite, infection à herpèsvirus, pied d'athlète, infection virale, chlamydiae, eczéma infecté, gastro-entérite virale, herpès ophtalmique, laryngite, abcès au foie, infection pulmonaire, virémie, borréliose, sinusite chronique, diverticulite, furoncle, mycose génitale, infection gingivale, infection d'un hématome, infection par *Helicobacter*, Herpes simplex, sialoadénite, trachéite

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : céphalée, étourdissements, paresthésie, léthargie, somnolence, hypoesthésie, accident vasculaire cérébral ischémique, dysgueusie, sciatique, tremblements, parosmie, syncope, accident ischémique transitoire, perturbation de l'attention, épilepsie, phénomène de blocage, amnésie globale, syndrome de Guillain-Barré, gêne à la tête, hémicéphalalgie, hypotonie, sommeil de piètre qualité, névralgie du trijumeau, hypersomnie, perte de conscience, trouble de la mémoire, agueusie, amnésie, anosmie, dyskinésie, formication, névralgie intercostale, migraine, contractions musculaires involontaires, névrite crânienne, maladie de Parkinson, parkinsonisme, syndrome des jambes sans repos

TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'INJECTION : asthénie, fatigue, douleur au point d'injection, œdème périphérique, érythème au point d'injection, douleur, maladie d'allure grippale, irritation au point d'injection, sensation de chaleur, malaise, ecchymose au point d'injection, réaction au point d'injection, hématome au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, pyrexie, douleurs thoraciques non cardiaques, refroidissement périphérique, frissons, sensation de chaleur au point d'injection, gêne thoracique, sensation de froid, trouble de la démarche, hernie, trouble de la cicatrisation, gêne au point d'injection, masse au point d'injection, gonflement au point d'injection, irritabilité, prurit au point d'injection, augmentation du tissu adipeux, croûte au point d'injection, soif

TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : prurit, éruption cutanée, alopecie, hyperhidrose, eczéma, dermatite allergique, érythème, peau sèche, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, onychomadèse, ecchymose, prurit généralisé, dermatite, acné rosacée, nodule sous-cutané, cloques, dermatite atopique, croissance pileuse anormale, éruption sudorale, hyperkératose, lichen plan, trouble unguéal, psoriasis, éruption cutanée généralisée, desquamation cutanée, peau chaude, urticaire, acné, sueurs nocturnes, trouble de la pigmentation, purpura, éruption cutanée maculopapuleuse, lésion cutanée, nodule cutané, plissement de la peau, enflure de la face, éruption cutanée vasculitique

TROUBLES VASCULAIRES : hypertension, bouffées de chaleur, calcification aortique, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, hématome, varice, artériosclérose, sténose aortique, hypotension orthostatique, ischémie périphérique, vasculite, hypotension, thrombophlébite, crise hypertensive, thrombose veineuse

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : toux, douleur pharyngo-laryngienne, dyspnée, dysphonie, congestion nasale, épistaxis, rhinorrhée, embolie pulmonaire, asthme, dyspnée d'effort, dyspnée

nocturne, congestion des sinus, éternuements, rhinite vasomotrice, œdème pulmonaire aigu, sécheresse nasale, pleurésie, toux productive, rhinite allergique

TROUBLES CARDIAQUES : palpitations, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, arythmie, infarctus du myocarde aigu, extrasystoles, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, coronaropathie, myocardiopathie hypertensive, myocardiopathie ischémique, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie, insuffisance mitrale, tachyarythmie

TROUBLES OCULAIRES : cataracte, glaucome, conjonctivite allergique, sécheresse oculaire, gêne oculaire, douleur aux paupières, larmoiement accru, trouble visuel, trouble du corps vitré, conjonctivite, douleur oculaire, rétinopathie athéroscléreuse, blépharite, blépharospasme, prurit aux paupières, hypertrophie des glandes lacrymales, photophobie, vision trouble, hémorragie du corps vitré

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : vertige, douleur auriculaire, gêne auriculaire, acouphène, bouchon de cérumen, congestion auriculaire, trouble de l'oreille, inflammation de la trompe d'Eustache, perforation du tympan

NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON PRÉCISÉS (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES) : cancer du sein, cancer de l'ovaire, carcinome basocellulaire, néoplasme bénin de la glande thyroïde, néoplasme bénin des tissus mous, tumeur cérébelleuse, cancer du col de l'utérus, lipome, myélome multiple, léiomyome utérin, néoplasme bénin du sein, mélanome acrolentigineux de stade non précisé, adénocarcinome, tumeur osseuse bénigne, néoplasme bénin, néoplasme de la vessie, cancer du côlon, lymphome diffus à grandes cellules B récidivant, hémangiome, hémangiome hépatique, lipome du sein, tache mélanique

TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES : éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, leucocytose, lymphadénopathie, lymphocytose, polynucléose neutrophile, pancytopénie, neutropénie, insuffisance de la moelle osseuse, lymphopénie

EXAMENS : diminution du poids, hausse de la tension artérielle, augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution du temps de coagulation, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, hypochlorémie, hyponatrémie, gain pondéral, souffle cardiaque, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution de l'hémoglobine, augmentation du rapport international normalisé, diminution du nombre de plaquettes, diminution du nombre de globules rouges, facteur rhumatoïde positif

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET DE LA NUTRITION : hypercalcémie, anorexie, hypercholestérolémie, perte d'appétit, diabète sucré, intolérance au glucose, hypomagnésémie

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : dépression, humeur dépressive, insomnie, apathie, dysthymie, trouble du sommeil, agitation

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : dysurie, hématurie, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, polyurie, incontinence d'urgence, anomalie de l'urine, pollakiurie, néphrosclérose, nycturie, protéinurie, atteinte rénale, odeur anormale de l'urine

TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS : douleur mammaire, prurit vulvovaginal, trouble mammaire, hémorragie vaginale, gêne mammaire, sécheresse vulvovaginale, masse dans le sein, maladie fibrokystique du sein, nécrose du sein, sensibilité des seins, sensation de brûlure vulvovaginale

TROUBLES ENDOCRINIENS : goitre, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION : fracture d'une vertèbre thoracique, fracture de la clavicule, fracture du col du fémur, hémorragie postopératoire, fracture d'une vertèbre lombaire, chute, hémorragie d'un ulcère peptique, contusion, fracture de l'humérus, fracture de l'ilion, luxation d'une articulation, entorse, syndrome commotionnel, fracture du radius, éraflure

TROUBLES HÉPATOBILLIAIRES : trouble hépatique, kyste hépatique, cholécystite, lithiase biliaire

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : hypersensibilité, hypersensibilité aux médicaments

TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES : tremblement essentiel

INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES : réparation d'une fistule

***Termes désignés par le chercheur comme étant liés aux médicaments de l'étude**

Hypocalcémie

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose de l'étude 1, des baisses des concentrations sériques de calcium à des valeurs inférieures à la plage de valeurs normales ont été rapportées chez 15 (0,4 %) femmes du groupe sous placebo et 63 (1,6 %) femmes du groupe sous PROLIA. Des baisses des concentrations sériques de calcium à moins de 7,5 mg/dL (< 1,88 mmol/L) ont été rapportées chez 2 (< 0,1 %) femmes du groupe recevant le placebo et 1 (< 0,1 %) des femmes du groupe traité par PROLIA. Dans les études cliniques, les sujets souffrant d'un dysfonctionnement rénal étaient plus susceptibles de présenter de plus fortes réductions de la calcémie que les sujets ayant une fonction rénale normale. Dans une étude menée auprès de 55 patients présentant divers degrés de fonction rénale et ne recevant pas de suppléments de calcium et de vitamine D, une hypocalcémie symptomatique ou un taux sérique de calcium inférieur à 7,5 mg/dL a été observé chez 5 sujets; ce groupe ne comprenait aucun sujet du groupe dont la fonction rénale était normale, mais comprenait 10 % (1 sur 10) des sujets du groupe dont la clairance de la créatinine se situait entre 50 et 80 mL/min, 29 % (2 sur 7) des sujets du groupe dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/min et 29 % (2 sur 7) des sujets du groupe sous hémodialyse (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Infections

Le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL) est exprimé sur les lymphocytes T et B activés et dans les ganglions lymphatiques. Par conséquent, un inhibiteur du RANKL tel que PROLIA peut accroître le risque d'infection. Dans l'étude clinique menée auprès de 7808 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, la fréquence des infections entraînant la mort a été de 6 (0,2 %) dans le groupe sous placebo et le groupe traité par PROLIA. La fréquence des infections graves non mortelles a été de 3,3 % (n = 128) dans le groupe sous placebo et de 4,0 % (n = 154) dans le groupe sous PROLIA. Des hospitalisations dues à des infections graves de l'abdomen (28 [0,7 %] sous placebo contre 36 [0,9 %] sous PROLIA), des voies urinaires (20 [0,5 %] sous placebo contre 29 [0,7 %] sous PROLIA) et des oreilles (0 [0,0 %] sous placebo contre 5 [0,1 %] sous PROLIA) ont été rapportées. Une endocardite a été signalée chez 0 (0,0 %) patiente sous placebo et chez 3 (0,1 %) patientes recevant PROLIA.

Au total, des infections cutanées menant à une hospitalisation ont été rapportées plus fréquemment chez les patientes traitées par PROLIA (2 [< 0,1 %] sous placebo contre 15 [0,4 %] sous PROLIA) parmi les femmes atteintes d'ostéoporose ménopausique de l'étude 1. Ces événements consistaient principalement en cas d'érysipèle (0 [0 %] sous placebo et 7 [0,2 %] sous PROLIA) et de cellulite (1 [< 0,1 %] sous placebo et 6 [0,2 %] sous PROLIA) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fréquence globale des infections était comparable dans les groupes recevant PROLIA et le placebo (2055 [52,9 %] sous PROLIA, 2108 [54,4 %] sous placebo). La fréquence de catégories spécifiques d'infections était la suivante : infections urinaires (245 [6,3 %] sous PROLIA, 253 [6,5 %] sous placebo), infections des voies respiratoires supérieures (190 [4,9 %] sous PROLIA, 167 [4,3 %] sous placebo), otites (43 [1,1 %] sous PROLIA, 21 [0,5 %] sous placebo) et diverticulite (28 [0,7 %] sous PROLIA, 22 [0,6 %] sous placebo).

Il n'y avait pas de disparité dans les rapports d'infections opportunistes (4 [0,1 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo).

Événements dermatologiques

Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par PROLIA ont présenté des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme (tels que dermatite, eczéma, éruptions cutanées), ces événements ayant été rapportés par 8,2 % (n = 316) des sujets sous placebo et 10,8 % (n = 421) des sujets recevant PROLIA ($p < 0,0001$). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements dermatologiques**).

Ostéonécrose de la mâchoire

De rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients traités par PROLIA dans le cadre du programme d'essais cliniques sur l'ostéoporose menés en mode ouvert (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles cardiovasculaires

La fréquence des événements indésirables cardiovasculaires graves positivement établis était de 186 (4,8 %) cas sous PROLIA et de 178 (4,6 %) cas sous placebo, le rapport des risques instantanés (intervalle de confiance à 95 %) étant de 1,02 (0,83, 1,25). Les événements cardiovasculaires positivement établis ont été classés comme suit : décès de cause cardiovasculaire, syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral /accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque congestive, autres événements vasculaires et arythmie. La fréquence des événements pour chacune de ces sous-catégories a été la suivante : 23 (0,6 %) décès de cause cardiovasculaire sous PROLIA et 31 (0,8 %) sous placebo, 47 (1,2 %) cas de syndrome coronarien aigu sous PROLIA et 39 (1,0 %) sous placebo, 56 (1,4 %) accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires sous PROLIA et 54 (1,4 %) sous placebo, 27 (0,7 %) cas d'insuffisance cardiaque congestive sous PROLIA et 22 (0,6 %) sous placebo, 31 (0,8 %) autres événements vasculaires sous PROLIA et 30 (0,8 %) sous placebo, et 52 (1,3 %) cas d'arythmie sous PROLIA et 45 (1,2 %) sous placebo.

Consolidation des fractures

Des retards de consolidation des fractures non vertébrales ont été signalés chez 2 sujets sur 303 (0,7 %) dans le groupe PROLIA (3 fractures non vertébrales sur 386 [0,8 %]) et chez 2 sujets sur 364 (0,5 %) dans le groupe placebo (2 fractures non vertébrales sur 465 [0,4 %]). De plus, une non-union des fractures non vertébrales a été signalée chez 0 sujet sur 303 (0 %) dans le groupe PROLIA (0 fracture non vertébrale sur 386 [0 %]) et chez 1 sujet sur 364 (0,3 %) dans le groupe placebo (1 fracture non vertébrale sur 465 [0,2 %]). Quant aux fractures survenues presque au terme de l'étude, le suivi additionnel effectué après la fin de l'étude a permis de constater un retard de consolidation des fractures chez 2 autres sujets du groupe placebo mais chez aucun sujet du groupe PROLIA. Chez les sujets présentant une fracture du radius distal, 1 sujet sur 104 (1,0 %) du groupe PROLIA (1 fracture du radius distal sur 106 [0,9 %]) et 0 sujet sur 116 (0 %) du groupe placebo (0 fracture du radius distal sur 118 [0 %]) ont accusé un retard de consolidation.

Affections malignes

La fréquence globale des nouvelles affections malignes a été de 188 (4,8 %) dans le groupe sous PROLIA et de 166 (4,3 %) dans le groupe sous placebo. Les affections malignes les plus fréquentes ($\geq 0,2$ %) comprenaient le cancer du sein (28 [0,7 %] sous PROLIA, 26 [0,7 %] sous placebo), le cancer du côlon (11 [0,3 %] sous PROLIA, 8 [0,2 %] sous placebo), la tumeur

maligne du poumon (9 [0,2 %] sous PROLIA, 9 [0,2 %] sous placebo), le cancer de l'estomac (7 [0,2 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome du pancréas (7 [0,2 %] sous PROLIA, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome spinocellulaire cutané (6 [0,2 %] sous PROLIA, 8 [0,2 %] sous placebo) et le cancer du sein récidivant (6 [0,2 %] sous PROLIA, 2 [0,1 %] sous placebo). Les autres affections malignes rapportées comprennent : le cancer de la thyroïde (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le carcinoïde gastrique (1 [$< 0,1$ %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de l'utérus (3 [0,1 %] sous PROLIA, 1 [$< 0,1$ %] sous placebo), le cancer métastatique de l'ovaire (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le cancer épithélial de l'ovaire (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de la vulve (2 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo) et le lentigo malin de stade non précisé (3 [0,1 %] sous PROLIA, 0 [0 %] sous placebo). Un lien de causalité avec l'exposition au médicament n'a pas été établi.

Réactions d'hypersensibilité

La fréquence des réactions indésirables au médicament potentiellement associées à une hypersensibilité a été de 1,3 % (50) dans le groupe traité par PROLIA et de 1,3 % (50) dans le groupe recevant le placebo. Parmi les événements indésirables potentiellement associés à une hypersensibilité, le plus fréquent était l'urticaire (27 [0,7 %] sous PROLIA, 27 [0,7 %] sous placebo).

Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée chez 4 patientes (0,1 %) dans le groupe sous placebo et 8 patientes (0,2 %) dans le groupe sous PROLIA. Il s'agissait de cas graves chez une patiente du groupe sous placebo et chez les 8 patientes du groupe sous PROLIA, dont 2 décès dans le groupe traité par PROLIA. Plusieurs patientes avaient des antécédents de pancréatite ou présentaient un événement confusionnel (p. ex., calculs biliaires). L'intervalle entre l'administration du produit et la survenue de l'événement était variable.

Anomalies des constantes biologiques

Les anomalies des constantes biologiques les plus fréquentes étaient des variations du taux sérique de calcium accompagnées de changements physiologiques compensatoires du phosphore sérique. La variation médiane en pourcentage du taux sérique de calcium après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de -2,1 % (-5,2 % à 1,0 %) sous PROLIA et de 1,0 % (-2,0 % à 3,2 %) sous placebo. La variation médiane en pourcentage du taux sérique de phosphore après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de -8,3 % (-15,8 % à 0 %) sous PROLIA et de 0 % (-5,6 % à 8,3 %) sous placebo. Le taux de phosphatase alcaline était également réduit au 6^e mois, ce qui reflète la réduction de l'activité ostéoclastique dans l'os, cette réduction étant de 25 % par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par PROLIA comparativement à 3 à 8 % chez les sujets recevant le placebo.

Les taux sériques de phosphore se situaient entre 2,0 et 2,5 mg/dL chez 2,0 % (n = 82) des patients du groupe sous placebo et 7,0 % (n = 263) des patients du groupe sous denosumab. Une baisse de la numération plaquettaire à une valeur située entre 50 000/mm³ et 75 000/mm³ a été rapportée à une fréquence de 0,2 % (n = 7) dans le groupe sous placebo et de 0,4 % (n = 14) dans le groupe sous denosumab, et une baisse de la numération plaquettaire à une valeur inférieure à 25 000/mm³ a été rapportée à une fréquence inférieure à 0,1 % (n = 2) dans le groupe sous placebo et de 0,1 % (n = 4) dans le groupe sous denosumab. Une augmentation des taux

d'aspartate aminotransférase (AST) à une valeur située entre 1,0 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée à une fréquence de 5,0 % (n = 206) dans le groupe sous placebo et de 7,0 % (n = 264) dans le groupe sous denosumab; de même, une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) à une valeur située entre 2,5 et 5,0 fois la LSN a été rapportée à une fréquence de 0,5 % (n = 21) dans le groupe sous placebo et de 1,0 % (n = 37) dans le groupe sous denosumab. Enfin, une hausse du taux de bilirubine totale à une valeur située entre 3,0 et 10,0 fois la LSN a été rapportée à une fréquence de 0,0 % (n = 0) dans le groupe sous placebo et de 0,1 % (n = 5) dans le groupe sous denosumab.

Autres études chez les femmes ménopausées

L'innocuité de PROLIA a été évaluée dans une étude multinationale avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 2 ans menée auprès de 332 femmes ménopausées âgées de 43 à 83 ans qui présentaient une faible masse osseuse (étude 2). Au total, 165 femmes ont reçu un placebo et 164 femmes ont reçu PROLIA administré une fois tous les six mois en une seule injection SC de 60 mg. Toutes les femmes ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. La fréquence des événements indésirables a été de 156 (95 %) dans le groupe traité par PROLIA et de 157 (95 %) dans le groupe recevant le placebo. La fréquence des événements indésirables graves a été de 11 % (n = 18) dans le groupe traité par PROLIA et de 6 % (n = 9) dans le groupe recevant le placebo. Aucun sujet n'est décédé durant l'étude. Les trois événements indésirables les plus fréquents ont été l'arthralgie (26 % [n = 43] sous PROLIA contre 26 % [n = 42] sous placebo), la rhinopharyngite (22 % [n = 36] sous PROLIA contre 19 % [n = 32] sous placebo) et la dorsalgie (20 % [n = 33] sous PROLIA contre 21 % [n = 34] sous placebo).

Deux études à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par traitement actif (études 3 et 4) ont évalué l'innocuité de PROLIA comparativement à celle de l'alendronate. Dans l'étude 3, au total, 1179 femmes ménopausées présentant une faible masse osseuse et n'ayant jamais été traitées (593 affectées au hasard à PROLIA 60 mg par voie SC une fois tous les 6 mois et 586 affectées à l'alendronate en comprimés à raison de 70 mg une fois par semaine) ont reçu le produit expérimental et ont été soumises à une évaluation de l'innocuité. Toutes les femmes ont reçu des suppléments quotidiens de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI). La fréquence des événements indésirables a été de 81 % (n = 480) dans le groupe traité par PROLIA et de 82 % (n = 482) dans le groupe traité par l'alendronate. La fréquence des événements indésirables graves a été de 6 % (n = 34) dans le groupe sous PROLIA et de 6 % (n = 37) dans le groupe sous alendronate. Un sujet de chaque groupe est décédé durant l'étude. Les trois événements indésirables les plus fréquents ont été l'arthralgie (13 % [n = 75] sous PROLIA contre 10 % [n = 56] sous alendronate), la rhinopharyngite (8 % [n = 45] sous PROLIA contre 7 % [n = 43] sous alendronate) et la dorsalgie (7 % [n = 42] sous PROLIA contre 10 % [n = 56] sous alendronate).

Dans l'étude 4, au total, 502 femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse et traitées par l'alendronate pendant une période médiane de 3 ans (253 sous PROLIA 60 mg par voie SC tous les 6 mois et 249 sous alendronate en comprimés à 70 mg une fois par semaine) ont reçu le produit expérimental et ont été soumises à une évaluation de l'innocuité. Toutes les femmes ont reçu des suppléments quotidiens de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI). La fréquence des événements indésirables a été de 78 % (n = 197) dans le groupe traité par PROLIA et de 79 % (n = 196) dans le groupe traité par l'alendronate. La fréquence des

événements indésirables graves a été de 6 % (n = 15) dans le groupe sous PROLIA et de 6 % (n = 16) dans le groupe sous alendronate. Un sujet du groupe traité par PROLIA est décédé durant l'étude. Les trois événements indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (13 % [n = 34] sous PROLIA contre 11 % [n = 27] sous alendronate), la dorsalgie (11 % [n = 27] sous PROLIA contre 12 % [n = 29] sous alendronate) et l'arthralgie (6 % [n = 15] sous PROLIA contre 10 % [n = 26] sous alendronate).

Le profil d'innocuité du denosumab chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique concordait avec les résultats de ces 3 études menées auprès de femmes présentant une perte osseuse postménopausique. Aucune différence notable n'a été observée entre les femmes qui avaient reçu un traitement antérieur pour l'ostéoporose (c.-à-d. l'alendronate) et celles qui n'en avaient pas reçu.

Immunogénicité

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain. Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, un risque d'immunogénicité peut être associé à PROLIA. Plus de 13 000 patients ont été soumis au dépistage d'anticorps liants au moyen d'une technique sensible d'immunodosage de type pont avec détection par électrochimiluminescence. Moins de 1 % (55 sur 8113) des patients traités par PROLIA pendant une période allant jusqu'à 5 ans ont obtenu des résultats positifs à ce test de détection d'anticorps (y compris d'anticorps préexistants, transitoires et en développement). Les patients ayant obtenu des résultats positifs ont fait l'objet d'un examen plus poussé visant à rechercher la présence d'anticorps neutralisants par dosage biologique *in vitro* sur des cellules au moyen d'une technique de chimiluminescence; aucun des patients n'a eu de résultat positif à ce test. Aucune indication que la production d'anticorps liants était associée à une altération des paramètres pharmacocinétiques, de la toxicité ou de la réponse clinique n'a été observée.

La détection de la production d'anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. La fréquence des résultats positifs avec une méthode de dosage peut être influencée par des facteurs tels que la manipulation des échantillons, les médicaments concomitants et une maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison de la fréquence d'anticorps contre le denosumab à la fréquence d'anticorps contre d'autres produits pourrait mener à des conclusions trompeuses.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité attribuables au médicament, notamment une éruption cutanée, une urticaire, un œdème de la face et un érythème, ont été signalés chez des patientes traitées par PROLIA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec PROLIA.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de PROLIA étaient semblables chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui étaient passées de l'alendronate au denosumab et chez celles qui n'avaient jamais reçu d'alendronate.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

PROLIA est conçu pour être utilisé sous les conseils et la supervision de médecins qui se sont complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de PROLIA. Après une formation initiale sur la technique d'injection sous-cutanée, les patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique peuvent s'injecter elles-mêmes PROLIA si un médecin estime que cette mesure est appropriée et lorsqu'un suivi médical est assuré au besoin.

Les patientes doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D aux doses recommandées^a.

PROLIA est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, PROLIA réduit l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

Posologie recommandée

La dose recommandée de PROLIA (denosumab) est une injection SC de 60 mg, une fois tous les 6 mois.

Administration

PROLIA doit être administré par une personne ayant reçu une formation adéquate en techniques d'injection.

^a Résumé : Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada

Tout médicament destiné à un usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant d'être administré afin de vérifier qu'il est exempt de particules et de décoloration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. PROLIA est une solution limpide, incolore à jaunâtre pouvant contenir des traces de particules protéiniques translucides à blanches. Ne pas utiliser si la solution est trouble.

Avant l'administration, on peut laisser PROLIA atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) dans son contenant original.

Administrer PROLIA par injection SC dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de PROLIA.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PROLIA est un inhibiteur du ligand du RANK (RANKL). Le RANKL existe sous la forme d'une protéine transmembranaire ou soluble. Il est essentiel à la formation, à la fonction et à la survie des ostéoclastes, le seul type cellulaire intervenant dans la résorption osseuse. Les ostéoclastes jouent un rôle important dans la raréfaction osseuse associée à l'ostéoporose postménopausique. Le denosumab est dirigé contre le RANKL et s'y fixe avec une affinité et une spécificité élevées, l'empêchant ainsi d'activer son unique récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, indépendamment de la surface osseuse. La prévention de l'interaction entre le RANK et son ligand inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, ce qui réduit la résorption osseuse et augmente la masse et la force des os corticaux et trabéculaires, et ce, dans tout le squelette.

Pharmacodynamique

Dans les études cliniques, le traitement au moyen de 60 mg de PROLIA par voie SC a entraîné une baisse rapide (dans les 6 heures) d'environ 70 % du marqueur sérique de résorption osseuse, le télopeptide C-terminal de type 1 (CTX), et des baisses d'environ 85 % dans les 3 jours. Les taux de CTX étaient en deçà de la limite de dosage (0,049 ng/mL) chez 39 à 68 % des sujets entre 1 et 3 mois après l'administration de PROLIA. Les baisses du CTX se sont maintenues durant l'intervalle de 6 mois entre deux doses. À la fin de chaque intervalle de 6 mois, la diminution du CTX s'était partiellement atténuée, passant d'une réduction maximale de $\geq 87\%$ à $\geq 45\%$ (écart : 45 % à 80 %), parallèlement à la baisse des concentrations sériques de denosumab, ce qui reflète la réversibilité des effets de PROLIA sur le remodelage osseux. Ces effets se sont maintenus avec la poursuite du traitement. En accord avec le couplage physiologique de la formation et de la résorption durant le remodelage osseux, des baisses des marqueurs de la formation des os ont été observées à partir d'un mois après la première dose de PROLIA.

En général, les marqueurs du renouvellement osseux (marqueurs de résorption et de formation des os) sont revenus aux taux qui prévalaient avant le traitement dans les 9 mois suivant la

dernière dose SC de 60 mg. Après la reprise du traitement, le degré d'inhibition du CTX par PROLIA était semblable au taux observé chez les patients commençant le traitement par PROLIA.

Dans une étude clinique menée auprès de femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse (N = 504) et qui avaient été traitées antérieurement par de l'alendronate pendant une période médiane de 3 ans, celles qui sont passées à PROLIA ont connu des baisses additionnelles du CTX sérique comparativement aux femmes qui ont continué de prendre l'alendronate. Dans cette étude, les changements de la calcémie ont été semblables dans les deux groupes.

Pharmacocinétique

Dans des études de détermination de la dose, le denosumab a affiché une pharmacocinétique non linéaire dépendante de la dose pour l'intervalle allant de 0,01 mg/kg à 3,0 mg/kg inclusivement. La clairance ou la clairance apparente (mL/h/kg) était plus élevée aux doses plus faibles et affichait une relation linéaire inverse avec la dose sur une courbe log-log. L'exposition (administration par voie SC), d'après l'aire sous la courbe de la concentration sérique de denosumab en fonction du temps (ASC), a augmenté plus rapidement que d'une manière proportionnelle à la dose entre 0,01 et 1 mg/kg (700 fois pour une dose 100 fois plus élevée), mais environ de manière proportionnelle à la dose entre 1 et 3 mg/kg (3,9 fois pour une dose 3 fois plus élevée).

Figure 1. Courbes individuelles de la concentration sérique de denosumab en fonction du temps après l'administration d'une dose sous-cutanée unique de denosumab à raison de 1,0 mg/kg à des femmes ménopausées saines

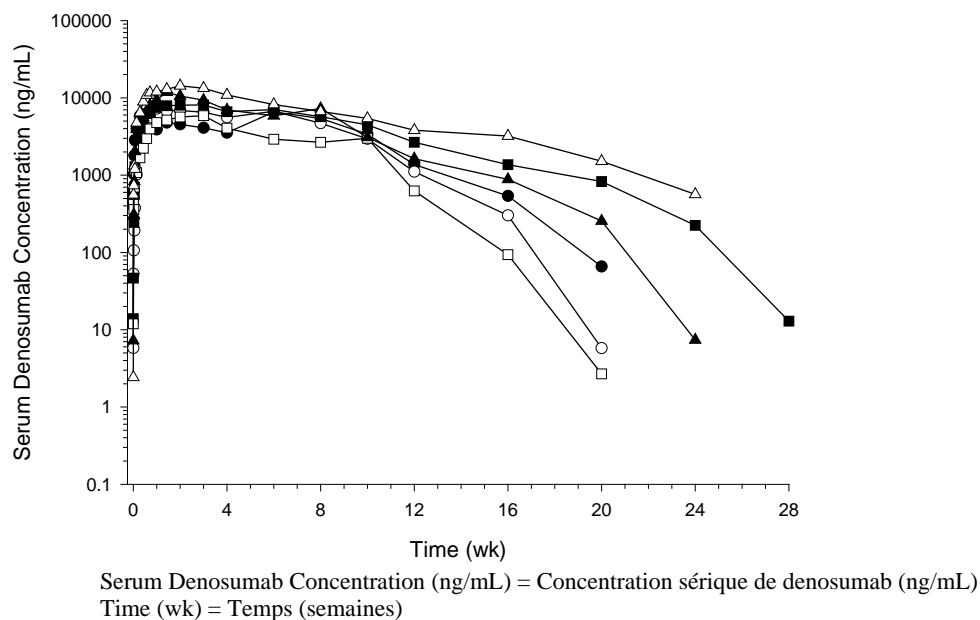


Tableau 2. Moyennes (É-T) des paramètres pharmacocinétiques du denosumab après l'administration d'une dose sous-cutanée unique à raison de 1,0 mg/kg à des femmes ménopausées saines (N = 6)

T_{max} (jours)	C_{max} (µg/mL)	ASC_{0-inf} (µg x jour/mL)	CL/F (mL/h)	DMS (jours)	t_{1/2} (jours)	t_{1/2,z} (jours)
17,5 (7 - 42)	8,99 (3,34)	538 (224)	6,61 (2,93)	44,2 (6,96)	30,2 (7,04)	8,00 (0,975)

É-T = écart type; C_{max} = concentration maximale observée; T_{max} = temps nécessaire à l'atteinte de la C_{max} (la plage est rapportée plutôt que l'É-T); ASC_{0-inf} = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps du moment avant l'administration jusqu'à l'infini; CL/F = clairance apparente; DMS = durée moyenne de séjour; t_{1/2} = demi-vie après la C_{max}; t_{1/2,z} = demi-vie de la phase terminale

Tableau 3. Moyennes (É-T) des paramètres pharmacocinétiques du denosumab après l'administration par voie sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois à des femmes ménopausées présentant une faible DMO (n = 32-46)*

Dose	T_{max} (jours)	C_{max} (µg/mL)	ASC_{0-tau} (µg x jour/mL)	CL/F (mL/hr)	DMS (jours)	t_{1/2} (jours)	C_{min} (µg/mL)
1 ^{re}	26 (2,9 - 32)	7,93 (2,95)	503 (239)	6,71 (5,00)	44,2 (9,48)	25,4 (8,47)	0,137 (0,334)
2 ^e	29 (1,9 - 42)	6,94 (3,18)	448 (239)	7,50 (5,04)	45,0 (9,99)	27,1 (8,99)	0,132 (0,334)

É-T = écart type; C_{max} = concentration maximale observée; T_{max} = temps nécessaire à l'atteinte de la C_{max} (la plage est rapportée plutôt que l'É-T); ASC_{0-tau} = aire sous la courbe de la concentration sérique de denosumab en fonction du temps pour l'intervalle posologique; CL/F = clairance apparente; DMS = durée moyenne de séjour; t_{1/2} = demi-vie après la C_{max}; C_{min} = concentration sérique minimale de denosumab

*1^{re} dose : n = 46 pour le T_{max}, la C_{max}, l'ASC_{0-tau}, la CL/F et la DMS; n = 32 pour la t_{1/2}; n = 38 pour la C_{min}

*2^e dose : n = 44 pour le T_{max}, la C_{max}, l'ASC_{0-tau}, la CL/F et la DMS; n = 33 pour la t_{1/2}; n = 39 pour la C_{min}

Les paramètres pharmacocinétiques du denosumab n'ont pas été influencés par la formation d'anticorps capables de se lier au médicament.

À la dose administrée, les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas semblé être influencés par le sexe, l'âge (28 à 87 ans), la race ou les états pathologiques.

Populations particulières

Gériatrie

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été influencée par l'âge.

Pédiatrie

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été évaluée chez les enfants.

Race

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été influencée par la race chez les femmes ménopausées.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du denosumab.

Insuffisance rénale

Dans une étude comportant 55 patients présentant divers degrés de fonction rénale, dont des sujets sous dialyse, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du denosumab; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver PROLIA au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage original. Ne pas congeler.

Une fois retiré du réfrigérateur, PROLIA doit être entreposé à température ambiante contrôlée (jusqu'à 25 °C) dans son emballage original et être utilisé dans les 30 jours.

Conserver PROLIA à l'abri de la lumière et ne pas l'exposer à des températures supérieures à 25 °C.

Éviter d'agiter vigoureusement PROLIA.

Ne pas utiliser PROLIA après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROLIA est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide, incolore à jaunâtre et de pH 5,2.

PROLIA est offert dans une seringue préremplie à usage unique munie d'un dispositif de protection.

Chaque seringue préremplie à usage unique de 1,0 mL de PROLIA contient 60 mg de denosumab dans une solution de sorbitol à 4,7 %, d'acétate 17 mM et de polysorbate 20 à 0,01 % dans de l'eau pour injection (USP), ajustée à un pH de 5,2 avec de l'hydroxyde de sodium.

PROLIA est présenté dans un conditionnement contenant une seringue préremplie.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	denosumab
Masse moléculaire :	147 kDa (environ)
Formule développée :	Le denosumab est un hétérotétramère d'un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain constitué de 2 chaînes lourdes de la sous-classe gamma 2 (447 acides aminés par chaîne) et de 2 chaînes légères de la sous-classe kappa (215 acides aminés par chaîne).
Propriétés physicochimiques :	Prolia ^{MD} (denosumab) est une solution limpide, incolore à jaunâtre. La solution peut contenir des traces de particules protéiniques translucides à blanches.

ESSAIS CLINIQUES

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai (étude 1 [FREEDOM])

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, l'innocuité et l'efficacité de PROLIA (denosumab) ont été évaluées dans une étude contrôlée à double insu avec répartition aléatoire.

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (écart) (ans)
Étude 1 (FREEDOM)	Phase III, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	PROLIA 60 mg ou placebo en injection SC tous les 6 mois pendant 3 ans	7808 patientes atteintes d'ostéoporose (PROLIA : 3902 placebo : 3906)	72 (60, 91)

L'efficacité et l'innocuité de PROLIA administré une fois tous les 6 mois pendant 3 ans ont été étudiées chez des femmes ménopausées (7808 femmes âgées de 60 à 91 ans, dont 23,6 % présentaient une fracture vertébrale au début de l'étude) présentant un score T de densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire ou de la hanche totale se situant entre -2,5 et -4,0 au départ, ainsi qu'un risque de fracture absolu moyen sur 10 ans de 18,60 % (déciles : 7,9-32,4 %) pour les fractures ostéoporotiques majeures et de 7,22 % (déciles : 1,4-14,9 %) pour les fractures de la hanche. Les femmes atteintes d'autres maladies ou suivant un traitement pouvant affecter les os (p. ex., polyarthrite rhumatoïde, ostéogénèse imparfaite et maladie de Paget) ont été exclues de cette étude. Les femmes ont été réparties au hasard pour recevoir une injection SC de placebo (n = 3906) ou de PROLIA 60 mg (n = 3902) tous les 6 mois. Elles ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. Le critère d'évaluation principal était la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sur 3 ans. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la fréquence des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche, évaluée sur 3 ans. L'étude avait la

puissance statistique nécessaire pour détecter une réduction de 45 % de la fréquence des nouvelles fractures vertébrales, une baisse de 40 % du risque de fractures non vertébrales et une diminution de 40 % du risque de fractures de la hanche.

Effets sur la fréquence des fractures

Nouvelles fractures vertébrales

PROLIA, en association avec du calcium et de la vitamine D comparativement au calcium et à la vitamine D seuls, a significativement réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sur 36 mois, la fréquence étant passée de 7,2 % dans le groupe sous placebo à 2,3 % dans le groupe sous PROLIA ($p < 0,0001$). La réduction absolue du risque de fractures vertébrales était de 4,8 % tandis que la réduction relative était de 68 % (Tableau 4). Le nombre de patients à traiter (NPT) pendant 3 ans pour prévenir une nouvelle fracture vertébrale était de 20,7 (IC à 95 % : 17,3 à 25,8).

Tableau 4. Effet de PROLIA sur la fréquence des fractures vertébrales sur 3 ans

	Proportion de femmes subissant une fracture (%)		Réduction absolue du risque (%) (IC à 95 %)	Réduction relative du risque (%) (IC à 95 %)
	Placebo N = 3691 (%)	PROLIA N = 3702 (%)		
0 - 1 an	2,2	0,9	1,4 (0,8 à 1,9)	61 (42 à 74)*
0 - 2 ans	5,0	1,4	3,5 (2,7 à 4,3)	71 (61 à 79)*
0 - 3 ans	7,2	2,3	4,8 (3,9 à 5,8)	68 (59 à 74)*

* $p < 0,0001$

Fractures de la hanche

La fréquence des fractures de la hanche a été de 1,2 % chez les femmes recevant le placebo comparativement à 0,7 % chez les femmes traitées par PROLIA. La réduction absolue du risque de fracture de la hanche observée après 3 ans a été de 0,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % chevauchant zéro [-0,1 % à 0,7 %]), et la réduction relative du risque a été de 40 % (IC à 95 % : 0,37 à 0,97; $p = 0,0362$).

Fractures non vertébrales

La fréquence des fractures non vertébrales a été de 8,0 % chez les femmes recevant le placebo comparativement à 6,5 % chez les femmes traitées par PROLIA. La réduction absolue du risque de fracture non vertébrale observée sur une période de 3 ans a été de 1,5 % (0,3, 2,7) et la réduction relative du risque a été de 20 % (IC à 95 % : 5, 33 %; $p = 0,0106$).

Les fréquences de fractures non vertébrales en d'autres endroits étaient les suivantes : fémur distal (3 [$< 0,1$ %] sous placebo, 0 [0 %] sous PROLIA), avant-bras (120 [3,1 %] sous placebo, 103 [2,6 %] sous PROLIA), poignet (107 [2,7 %] sous placebo, 90 [2,3 %] sous PROLIA), humérus (45 [1,2 %] sous placebo, 38 [1,0 %] sous PROLIA), humérus proximal (41 [1,0 %] sous placebo, 30 [0,8 %] sous PROLIA), clavicule/côte (25 [0,6 %] sous placebo, 34 [0,9 %] sous PROLIA), tibia proximal (5 [0,1 %] sous placebo, 3 [$< 0,1$ %] sous PROLIA) et bassin (13 [0,3 %] sous placebo, 10 [0,3 %] sous PROLIA).

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Le traitement par PROLIA a significativement augmenté la DMO à tous les endroits évalués après 1, 2 et 3 ans. Sur une période de 3 ans, PROLIA a produit les augmentations suivantes de la DMO : colonne lombaire, 8,8 %, hanche totale, 6,4 %, col du fémur, 5,2 %, et trochanter de la hanche, 8,3 % ($p < 0,0001$ dans tous les cas).

Histologie et histomorphométrie osseuse

Au total, 115 prélèvements de biopsie osseuse de la crête iliaque ont été obtenus de 92 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose après 24 et/ou 36 mois (53 échantillons dans le groupe sous PROLIA et 62, dans le groupe sous placebo). Des prélèvements biopsiques obtenus, 115 (100 %) étaient adéquats pour l'histologie qualitative et 7 (6 %) échantillons du groupe traité par le denosumab se prêtaient à une évaluation histomorphométrique quantitative complète.

Les évaluations histologiques qualitatives ont révélé une architecture et une qualité normales et n'ont mis en évidence aucun signe d'anomalies de la minéralisation, d'os fibreux ou de fibrose médullaire chez les patientes traitées par PROLIA.

La présence d'un double marquage par la tétracycline dans un prélèvement biopsique indique un remodelage osseux actif, tandis que l'absence de marquage par la tétracycline peut indiquer une inhibition de la formation osseuse. Parmi les sujets traités par PROLIA, 35 % ne présentaient pas de marquage lors de la biopsie du 24^e mois et 38 % n'en présentaient pas lors de la biopsie du 36^e mois, alors que 100 % des patientes ayant reçu le placebo présentaient un double marquage en ces deux occasions. Comparativement au placebo, le traitement par PROLIA a donné lieu à une fréquence d'activation pratiquement nulle et à des taux de formation osseuse considérablement réduits. Toutefois, les conséquences à long terme de ce degré d'inhibition du remodelage osseux sont inconnues.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au ligand du RANK (RANKL) avec une affinité et une spécificité élevées. Le denosumab bloque l'interaction entre le RANKL et le RANK, reproduisant de ce fait les effets endogènes de l'OPG. Le RANKL est un médiateur essentiel de la voie requise pour la différenciation, la survie et l'activation des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. L'inhibition de la voie du RANKL par l'administration de denosumab mène à une diminution rapide des marqueurs de la résorption osseuse et du nombre d'ostéoclastes.

La pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de denosumab après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée a été évaluée chez la souris, le rat et le macaque de Buffon. Les concentrations sériques de denosumab ont été établies au moyen d'une technique immunoenzymatique (ELISA) en sandwich classique, dont la limite de quantification allait de 0,78 à 5 ng/mL. De plus, des études de la distribution tissulaire (par comptage en scintillation liquide) et des études par autoradiographie quantitative du corps entier ont été effectuées sur des macaques de Buffon après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée.

Chez la souris et le rat, des espèces où le denosumab ne se fixe pas au RANKL, la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de denosumab était linéaire pour un intervalle posologique d'environ 0,1 à 10 mg/kg; la clairance était faible et le volume de distribution à l'équilibre (V_{eq}) indiquait l'absence de distribution extravasculaire importante. Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée (1 mg/kg), les concentrations sériques maximales de denosumab (C_{max}) ont été atteintes en 72 heures dans les deux espèces, et la biodisponibilité était de 86 % chez la souris et de 56 % chez le rat.

Une clairance environ 6 et 15 fois plus élevée a été observée chez des souris huRANKL et des souris *knockout* n'exprimant pas le récepteur néonatal de Fc (FcRn), respectivement, ce qui indique le rôle important du RANKL et du FcRn dans l'élimination du denosumab.

Chez le macaque de Buffon, une espèce où le denosumab se lie au RANKL, la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de denosumab s'est révélée non linéaire sur l'intervalle posologique allant de 0,0016 à 1 mg/kg (la clairance étant environ 16 fois plus élevée à la dose la plus faible comparativement à la dose la plus élevée), mais elle était à peu près proportionnelle à la dose entre 1 et 3 mg/kg. À toutes les doses, le V_{eq} indiquait l'absence de distribution extravasculaire importante. La pharmacocinétique d'une dose sous-cutanée de denosumab était également non linéaire chez le singe sur l'intervalle posologique de 0,0016 à 1 mg/kg, mais elle était à peu près proportionnelle à la dose entre 1 et 3 mg/kg.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamique

Dans les études cliniques, le traitement au moyen de 60 mg de PROLIA par voie sous-cutanée a entraîné une baisse rapide (dans les 6 heures) d'environ 70 % du marqueur sérique de résorption osseuse, le télopeptide C-terminal de type 1 (CTX), et des baisses d'environ 85 % après 3 jours. Les taux de CTX étaient en deçà de la limite de dosage (0,049 ng/mL) chez 39 à 68 % des sujets entre 1 et 3 mois après l'administration de PROLIA. Les baisses du CTX se sont maintenues durant l'intervalle de 6 mois entre deux doses. À la fin de chaque intervalle de 6 mois, la diminution du CTX s'était partiellement atténuée, passant d'une réduction maximale de ≥ 87 % à ≥ 45 % (écart : 45 % à 80 %), parallèlement à la baisse des concentrations sériques de denosumab, ce qui reflète la réversibilité des effets de PROLIA sur le remodelage osseux. Ces effets se sont maintenus avec la poursuite du traitement. En accord avec le couplage physiologique de la formation et de la résorption durant le remodelage osseux, des baisses subséquentes des marqueurs de la formation des os ont été observées à partir d'un mois après la première dose de PROLIA.

En général, les marqueurs du renouvellement osseux (marqueurs de résorption et de formation des os) sont revenus aux taux qui prévalaient avant le traitement dans les 9 mois suivant la dernière dose SC de 60 mg. Après reprise du traitement, le degré d'inhibition du CTX par PROLIA était semblable au taux observé chez les patients commençant le traitement par PROLIA.

Dans une étude clinique menée auprès de femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse (N = 504) et qui avaient été traitées antérieurement par de l'alendronate pendant une période médiane de 3 ans, celles qui sont passées à PROLIA ont connu des baisses additionnelles du

CTX sérique comparativement aux femmes qui ont continué de prendre l'alendronate. Dans cette étude, les changements de la calcémie ont été semblables dans les deux groupes.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été influencée par la formation d'anticorps capables de se lier au médicament.

À la dose administrée, les paramètres pharmacocinétiques du denosumab n'ont pas semblé être influencés par le sexe, l'âge (28 à 87 ans), la race ou les états pathologiques.

TOXICOLOGIE

Cancérogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité

Cancérogénicité

Étant donné que le denosumab est très spécifique de l'espèce et n'est pas actif chez les rongeurs, les essais biologiques classiques du pouvoir carcinogène chez les rongeurs n'ont pu être effectués. L'inhibition du RANKL (la cible du denosumab) a été étudiée dans un large éventail de modèles animaux de cancer à court terme et aucun pouvoir carcinogène n'a été mis en évidence. De plus, dans un large éventail de modèles animaux, il n'y avait aucune indication que l'inhibition du RANKL entraînait une immunosuppression.

Mutagénicité

Le pouvoir génotoxique du denosumab n'a pas été évalué. Le denosumab est une protéine recombinante composée entièrement d'acides aminés d'origine naturelle et ne contient pas de séquence de liaison organique synthétique ou inorganique ni d'autres parties non protéiques. Par conséquent, il est peu probable que le denosumab ou l'un des fragments qui en dériverait réagisse avec l'ADN ou d'autres composants chromosomiques.

Altération de la fécondité

Le denosumab n'a aucun effet sur la fécondité des femelles ni sur les organes reproducteurs des mâles chez des singes recevant des quantités correspondant à une exposition de 100 à 150 fois plus élevée que celle observée chez l'humain après l'administration de 60 mg par voie SC tous les 6 mois.

Toxicologie animale

Le denosumab est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique qui agit en inhibant le ligand du RANK (RANKL).

Chez des guenons ayant subi une ovariectomie, un traitement mensuel au moyen du denosumab a supprimé le renouvellement osseux et a causé une hausse importante de la DMO, ainsi que de la force de l'os spongieux et de l'os cortical. Le tissu osseux était normal et ne présentait aucun signe d'anomalies de la minéralisation, d'accumulation de tissu ostéoïde ou d'os fibreux.

Chez les singes, le passage au denosumab après un traitement de 6 mois à l'alendronate n'a entraîné aucune baisse significative du taux sérique de calcium et a significativement augmenté ou maintenu la DMO du corps entier, de la colonne lombaire et de la partie distale du radius. Les

paramètres de la résistance osseuse à ces endroits se sont maintenus ou améliorés après le passage au denosumab, comparativement à la poursuite du traitement au moyen de l'alendronate. La résistance osseuse et la réduction de la résorption osseuse se sont maintenues ou améliorées dans tous les endroits évalués chez les singes qui sont passés de l'alendronate au denosumab.

Étant donné que l'activité biologique du denosumab chez les animaux est propre aux primates non humains, l'évaluation de souris génétiquement modifiées (« *knockout* », c.-à-d. dont certains gènes sont inactivés) ou le recours à d'autres inhibiteurs biologiques de la voie du RANK et de son ligand, plus précisément l'OPG-Fc, a fourni des renseignements additionnels sur les propriétés pharmacodynamiques du denosumab. Des souris *knockout* pour le RANK/RANKL ont présenté une altération de la formation des ganglions lymphatiques, une absence de lactation due à l'inhibition de la maturation des glandes mammaires (développement lobulo-alvéolaire durant la gestation), une réduction de la croissance osseuse ainsi que l'absence d'éruption des dents. Des changements phénotypiques similaires ont été observés dans une étude de corroboration effectuée sur des rats de deux semaines auxquels a été administré un inhibiteur du ligand du RANK, l'OPG-Fc. La réversibilité des effets de l'OPG-Fc n'a pas été examinée.

Tableau 5. Sommaire des études précliniques du denosumab sur la toxicité et la reproduction

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	Dose sans effet nocif observé (mg/kg)
Toxicité de doses répétées	Macaque de Buffon	6	Sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV)	Une fois par semaine : 0, 0,1, 1,0 et 10,0 (SC); 10,0 (IV)	Administration pendant 1 mois puis rétablissement de 3 mois	En accord avec l'action pharmacologique du denosumab, il y a eu des diminutions rapides et marquées des marqueurs circulants du renouvellement osseux à toutes les doses. En corrélation avec ces changements, une augmentation de la densité minérale osseuse a été notée chez les mâles recevant les doses de 1 et 10 mg/kg. À l'exception de la densité minérale osseuse qui a eu tendance à se maintenir, ces changements se sont renversés ou étaient en train de se renverser après une période de 3 mois sans traitement. Aucun effet lié au traitement n'a été observé dans le poids des organes ou les caractéristiques histopathologiques.	10 (SC et IV)
	Macaque de Buffon	8	Sous-cutanée	Une fois par mois : 0, 1, 10, 50	6 et 12 mois puis rétablissement de 3 mois	En accord avec l'action pharmacologique du denosumab, il y a eu des diminutions rapides et marquées des marqueurs circulants du renouvellement osseux à 10 et à 50 mg/kg. En corrélation avec ces changements, une augmentation de la densité minérale osseuse, de la teneur minérale de l'os, des régions corticales et de leur épaisseur ainsi que des paramètres de la résistance osseuse a été notée chez les mâles recevant la dose de 50 mg/kg et chez les femelles recevant les doses de 10 mg/kg et 50 mg/kg. De plus, un accroissement	50

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	Dose sans effet nocif observé (mg/kg)
						des cartilages de conjugaison, une baisse du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes et une diminution de la chondroclase ont été observés à 10 et à 50 mg/kg. Ces changements se sont renversés ou étaient en train de se renverser après une période de 3 mois sans traitement. Aucun effet lié au traitement n'a été observé à l'ophtalmoscopie, ou sur le plan de la physiologie cardiovasculaire, de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes, des immunoglobulines ou des sous-ensembles de lymphocytes circulants ou du poids des organes.	
Fertilité chez la femelle	Macaque de Buffon	6 femelles	Sous-cutanée	Une fois par semaine : 0, 2,5, 5, 12,5	La durée de 2 cycles menstruels avant l'accouplement et pendant 4 semaines après celui-ci	Aucun effet lié au traitement sur la cyclicité, les hormones de la reproduction en circulation et le succès de l'accouplement	12,5
Développement embryofœtal	Macaque de Buffon	16 femelles	Sous-cutanée	Une fois par semaine : 0, 2,5, 5, 12,5	Jours de gestation 20 à 50	Aucun effet lié au traitement sur la mère ou le développement embryonnaire n'a été observé. Les ganglions lymphatiques périphériques n'ont pas été évalués.	12,5
Innocuité Pharmacologie	Macaque de Buffon	3 mâles	Sous-cutanée	Dose unique : 0, 0,3, 3, 30	7 jours	Aucun effet lié au traitement sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, l'activité électrique du cœur ou la fréquence respiratoire n'a été observé.	30
	Rats Sprague	71 mâles et 67 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc de rat : 1 et	6 semaines	Augmentation du volume, de la densité et de la résistance des os.	S.O.

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	Dose sans effet nocif observé (mg/kg)
	Dawley sevrés			10 mg/kg/sem. RANK-Fc murin : 10 mg/kg/sem.		Augmentation du tissu osseux spongieux accompagnée d'une baisse du nombre d'ostéoclastes. Réduction de la croissance des os longs accompagnée d'une altération de la morphologie des cartilages de conjugaison et d'une augmentation de l'épaisseur. Altération de l'éruption des dents et de la formation des racines des dents	
Autres études – Réactivité tissulaire croisée	Macaque de Buffon, rat, lapin	S.O.	<i>In vitro</i>	5 ou 25 µg/mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde chez le lapin et le macaque de Buffon et une coloration des chondrocytes chez le rat ont été observées.	S.O.
	Macaque de Buffon, humain	S.O.	<i>In vitro</i>	1 ou 10 µg/mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde a été notée chez le macaque, mais aucune coloration n'a été observée chez l'humain.	S.O.
	Humain	S.O.	<i>In vitro</i>	1 ou 10 µg/mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde a été observée.	S.O.

S.O. = sans objet

RÉFÉRENCES

1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149-2157.
2. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 Trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
4. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:3540-3545.
5. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81.
6. Kendler DL, Bessette L, Hill CD, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int.* 2010;21:837-846.
7. Kostenuik PJ, Warmington K, Grisanti M, et al. RANKL inhibition with AMG 162, a fully human MAb, causes sustained suppression of bone resorption and increased BMD in knockin mice expressing humanized RANKL. *J Bone Min Research.* 2005;20(suppl 1):S259.
8. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998;93:165-176.
9. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. Early release, published at www.cmaj.ca on October 12, 2010 [DOI:10.1503/cmaj.100771].
10. Reid IR, Miller PD, Brown JP, et al. Effects of Denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2256-2265
11. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: Differing effects of Denosumab and Alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1886-1894.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Prolia^{MD}
(denosumab)

se prononce PRO-li-a

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PROLIA (denosumab) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROLIA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement cette information avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous venez de faire renouveler votre ordonnance. Certains des renseignements pourraient avoir changé. Conservez ce dépliant, car vous pourriez avoir besoin de le consulter après avoir commencé à suivre le traitement par PROLIA.

Rappelez-vous que votre médecin n'a prescrit ce médicament qu'à vous seule. Ne le donnez jamais à une autre personne.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons de prendre ce médicament :

PROLIA est utilisé pour traiter l'ostéoporose (amaigrissement et affaiblissement des os) chez les femmes ménopausées qui :

- ont un risque accru de fractures, ou
- ne peuvent pas utiliser d'autres médicaments contre l'ostéoporose, ou chez qui les autres médicaments contre l'ostéoporose n'ont pas bien fonctionné.

Qu'est-ce que l'ostéoporose?

Le tissu osseux est en constante évolution. Il existe des cellules spéciales dans l'organisme, appelées ostéoclastes, dont la fonction principale est d'éliminer le tissu osseux. Il existe également un autre type de cellules, appelées ostéoblastes, qui servent à former les os. Dans l'os normal, il y a un équilibre entre les actions de ces deux types de cellules. Chez les personnes atteintes d'ostéoporose, cet équilibre est rompu. Les cellules qui éliminent le tissu osseux sont trop actives et détruisent le tissu osseux plus vite que l'organisme est capable d'en former du nouveau. Le résultat est que les os deviennent plus minces, plus fragiles et plus susceptibles de se casser. L'ostéoporose peut être présente sans entraîner de douleur ou d'autres symptômes. Parfois, le premier symptôme d'ostéoporose est une fracture de fragilité, un os cassé à la suite d'une chute mineure ou d'activités simples telles que soulever un sac d'épicerie ou sortir du lit. Une fracture de fragilité peut augmenter sensiblement le risque de fractures ultérieures. En plus de vous prescrire PROLIA, votre médecin peut vous proposer d'autres moyens d'assurer la santé de vos os.

Les effets de ce médicament :

PROLIA agit différemment des autres médicaments contre l'ostéoporose. Il s'agit d'un inhibiteur du ligand du RANK. Le ligand du RANK est une protéine qui stimule les cellules qui décomposent les os (ostéoclastes). PROLIA bloque le ligand du RANK et empêche ainsi l'action des cellules qui décomposent les os. Cet effet renforce les os en augmentant la masse osseuse et en diminuant les risques de fractures de la hanche, de la colonne vertébrale et d'autres os.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser PROLIA :

Vous ne devez pas utiliser PROLIA si vous :

- êtes allergique au denosumab ou à un autre ingrédient de PROLIA
- avez un faible taux de calcium sanguin (hypocalcémie)
- êtes un enfant
- êtes enceinte ou allaitez
- n'avez pas accès à un professionnel de la santé ou à une personne ayant reçu une formation sur l'administration de l'injection.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de PROLIA est le denosumab.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Sorbitol, acétate, polysorbate 20, eau pour injection et hydroxyde de sodium. Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie à usage unique contient du caoutchouc sec naturel (latex), qui ne doit pas être manipulé par des personnes allergiques à cette substance.

Les formes posologiques sont :

PROLIA est une solution pour injection; il est offert en seringue préremplie.

PROLIA est une solution limpide, incolore à jaunâtre. Ne pas utiliser si la solution est trouble.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Quels renseignements importants dois-je avoir au sujet de la prise de PROLIA?

PROLIA contient le même médicament que XGEVA, qui sert à réduire le risque de complications liées au cancer. PROLIA, qui est administré à une dose plus faible une fois tous les 6 mois, ne doit pas être utilisé pour traiter cette affection.

Le traitement par PROLIA est associé à un risque accru d'infection cutanée (cellulite), le plus souvent au niveau de la jambe. Consultez un médecin d'urgence si vous présentez une zone de peau enflée, rouge, chaude ou douloureuse, avec ou sans fièvre.

Vous devez prendre des suppléments de calcium et de vitamine D selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

PROLIA est recommandé seulement chez les femmes ménopausées (plus d'un an après les dernières règles).

AVANT d'utiliser PROLIA, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez un faible taux de calcium sanguin
- ne pouvez pas prendre du calcium et de la vitamine D tous les jours
- avez subi une intervention chirurgicale des parathyroïdes ou de la thyroïde (glandes situées dans le cou)
- avez appris que vous avez de la difficulté à absorber les minéraux dans l'estomac ou l'intestin (syndrome de malabsorption)
- souffrez d'une maladie des reins ou devez être traitée par dialyse
- avez déjà eu une réaction allergique à PROLIA
- prévoyez subir une chirurgie ou une extraction dentaire
- avez des antécédents de cancer
- pourriez devenir enceinte

Informez votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales, et conservez-en une liste à jour complète.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie à usage unique contient du caoutchouc naturel sec (latex), qui ne doit pas être manipulé par les personnes qui y sont allergiques.

PROLIA peut entraver le développement normal des os et des dents chez les fœtus, les bébés nourris au sein et les enfants de moins de 18 ans. Les enfants âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre PROLIA.

Les femmes qui sont enceintes ou pourraient le devenir ne doivent pas prendre PROLIA. Avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par PROLIA. Si cela se produit, vous êtes invitée à vous inscrire au Programme de surveillance des grossesses d'Amgen en composant le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436).

Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre PROLIA. Celui-ci peut également perturber l'allaitement. Si vous allaitez pendant le traitement par PROLIA, vous êtes invitée à vous inscrire au Programme de surveillance de l'allaitement d'Amgen en composant le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436).

PROLIA peut abaisser le taux de calcium dans le sang. Un faible taux de calcium sanguin doit être traité avant le début du traitement par PROLIA. Les symptômes d'un faible taux sanguin de calcium peuvent comprendre des spasmes musculaires, des soubresauts, des crampes, un engourdissement ou des picotements dans les mains, les pieds ou autour de la bouche, et de la faiblesse. Certains patients peuvent ne présenter aucun symptôme d'un faible taux de calcium.

Avisez votre médecin sans délai si vous présentez des symptômes d'infection, entre autres :

- fièvre ou frissons
- peau rouge, enflée, chaude ou sensible au toucher

- douleur abdominale intense
- envies d'uriner fréquentes ou impérieuses ou sensation de brûlure en urinant

Avisez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes de problèmes cutanés suivants qui ne disparaît pas ou s'aggrave :

- rougeur
- démangeaison
- éruption cutanée
- peau sèche ou parcheminée
- lésion ouverte, croûtes ou desquamation
- cloques

Une fois que vous avez commencé à prendre PROLIA :

- prenez soin de vos dents et de vos gencives et consultez votre dentiste régulièrement
- si vous avez des antécédents de problèmes dentaires (p. ex., des prothèses dentaires mal ajustées ou une maladie des gencives), voyez votre dentiste avant de commencer à prendre PROLIA
- informez votre dentiste que vous prenez PROLIA, en particulier si vous devez recevoir des soins dentaires

Un trouble dentaire appelé ostéonécrose de la mâchoire, qui peut causer une perte des dents et de la mâchoire, a été rapporté chez des patients traités par PROLIA. Informez immédiatement votre médecin et votre dentiste de tout symptôme dentaire, entre autres une douleur ou une sensation inhabituelle dans les dents ou les gencives, et de toute infection dentaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions entre PROLIA et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées.

Veillez parler avec votre médecin des médicaments, des vitamines et des produits à base d'herbes médicinales que vous prenez avant d'utiliser PROLIA.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

PROLIA est administré en une seule injection sous la peau (sous-cutanée) tous les six mois. L'injection peut se faire dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen. Elle peut être administrée en tout temps par un professionnel de la santé ou par une personne formée pour donner des injections, avec ou sans aliments.

La seringue préremplie peut être laissée à l'extérieur du réfrigérateur jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante (jusqu'à 25 °C) avant l'injection. Celle-ci sera plus confortable. Voir les instructions pour l'injection.

Garder tous les médicaments, y compris PROLIA, hors de portée des enfants.

Ne donnez pas PROLIA à une autre personne, même si elle souffre d'une maladie semblable à la vôtre.

Dose habituelle :

La dose habituelle de PROLIA est de 60 mg une fois tous les 6 mois. Vous devez également prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, vous devez recevoir la dose suivante aussitôt qu'il sera pratique pour vous de le faire. Prévoyez votre prochaine dose 6 mois après la date de votre dernière injection.

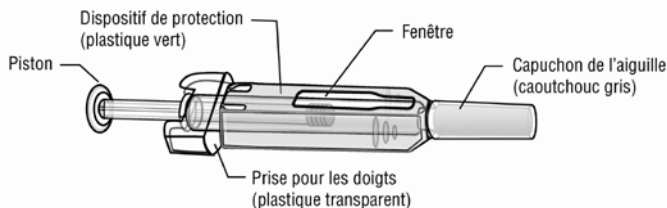
Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION :

IMPORTANT : Afin de réduire au minimum les piqûres d'aiguille accidentelles, la seringue préremplie à usage unique PROLIA est munie d'un dispositif de protection vert qui doit être enclenché manuellement après l'injection.

NE PAS faire glisser le dispositif de protection vert et recouvrir l'aiguille avant l'injection — il serait ainsi verrouillé, ce qui empêcherait toute injection.

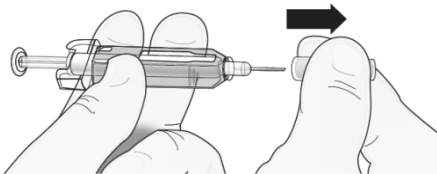


Le dispositif de protection vert doit être enclenché (pour recouvrir l'aiguille) **APRÈS** l'injection.

Le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie à usage unique contient du caoutchouc naturel sec (dérivé du latex) qui ne doit pas être manipulé par les personnes sensibles au latex.

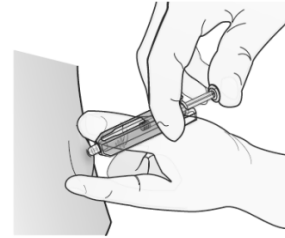
1^{re} étape — Retirer le capuchon gris de l'aiguille

Retirer le capuchon de l'aiguille.



2^e étape — Effectuer l'injection

Introduire l'aiguille et injecter tout le liquide.



NE PAS remettre le capuchon gris sur l'aiguille.

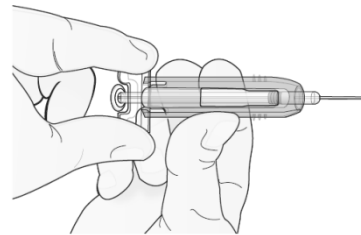
3^e étape — Faire immédiatement glisser le dispositif de protection vert pour recouvrir l'aiguille

L'aiguille étant pointée loin de vous

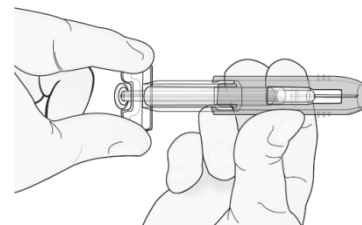
Tenir la seringue par la prise pour les doigts de plastique transparent d'une main. Ensuite, de l'autre main, saisir le dispositif de protection vert à sa base et le faire délicatement glisser vers l'aiguille jusqu'à ce qu'il soit bien verrouillé et/ou que vous entendiez un déclic.

NE PAS prendre le dispositif de protection vert trop fermement — il glissera plus facilement si vous le tenez et le poussez délicatement.

Prendre la seringue par la prise pour les doigts de plastique transparent.



Faire glisser délicatement le dispositif de protection vert par dessus l'aiguille et le verrouiller. Ne pas tenir le dispositif de protection vert trop fermement en le faisant glisser par dessus l'aiguille.



Jeter immédiatement la seringue et le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus et tranchants le plus près. **NE PAS** remettre le capuchon de l'aiguille sur la seringue usagée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, PROLIA peut causer des effets secondaires, mais il n'y en a pas dans tous les cas.

Effets secondaires possibles :

Douleur dans les muscles, les bras, les jambes ou le dos. Ces effets secondaires ont également été très courants chez les personnes recevant un placebo.

Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie).

Les symptômes d'hypocalcémie peuvent comprendre des spasmes musculaires, des soubresauts, des crampes, un engourdissement ou des picotements dans les doigts, les orteils ou autour de la bouche.

Problèmes de peau comportant des démangeaisons, des rougeurs et/ou de la sécheresse (eczéma). Les réactions au point d'injection ont été peu fréquentes.

Infection de la peau comportant une zone de peau enflée et rouge, chaude et sensible, pouvant s'accompagner de fièvre (cellulite).

Cette liste ne comprend pas tous les symptômes ou effets secondaires que vous pourriez ressentir; si vous êtes inquiet à cause d'effets que vous ressentez, veuillez consulter votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Très fréquent (≥ 10 %, plus de 10 % des patientes)					
Fréquent (≥ 1 %, chez 1 à 10 % des patientes)	Problèmes de peau comportant des démangeaisons, des rougeurs et/ou de la sécheresse (eczéma)	√			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Peu fréquent (≥ 0,1 %, < 1 %)	Infection de la peau (principalement cellulite) menant à une hospitalisation, érysipèle (infection grave d'apparition rapide touchant surtout la face ou les jambes) Infection urinaire, pancréatite (inflammation du pancréas causant des maux d'estomac intenses) et infection de l'oreille		√		
Rare (≥ 0,01 %, < 0,1 %)	Faible taux de calcium dans le sang Endocardite (inflammation de la tunique intérieure du cœur) Lésion dans la bouche touchant les gencives ou les os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire)		√	√	√
Très rare (< 0,01 %)					

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Lorsque l'on vous prescrira PROLIA, vous devrez probablement faire exécuter votre ordonnance dans une pharmacie. Conserver PROLIA au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C jusqu'à votre rendez-vous pour recevoir l'injection par un professionnel de la santé ou une personne formée pour donner des injections. Ne pas congeler.

Une fois que PROLIA est retiré du réfrigérateur, il faut l'entreposer à température ambiante (jusqu'à 25 °C) dans son emballage original et l'utiliser dans les 30 jours.

Conserver dans son emballage d'origine afin de protéger le médicament de la lumière.

Ne pas utiliser PROLIA après la date de péremption inscrite sur l'emballage et l'étiquette. La date de péremption désigne le dernier jour de ce mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser de médicaments qui n'ont plus d'utilité.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements ou pour obtenir la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, s'adresser au Programme de soutien ProVital au numéro sans frais 1-877-776-1002 ou visiter www.prolia.ca.

Amgen Canada Inc. a rédigé ce document.