

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **XGEVA**<sup>MD</sup>

(denosumab)

Solution pour injection à 120 mg/1,7 mL  
Fiole à usage unique

Norme reconnue

Inhibiteur du ligand du RANK  
(Régulateur du métabolisme osseux)

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

Date d'autorisation :  
14 octobre 2011

Numéro de contrôle : 149014

© 2011 Amgen Canada Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE .....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	33
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>35</b>

## Pr XGEVA<sup>MD</sup>

(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	120 mg de denosumab dans 1,7 mL de solution, dans une fiole à usage unique	Sorbitol, acétate, 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

XGEVA (denosumab) est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain doté d'un haut degré d'affinité et de spécificité pour le ligand du RANK (RANKL) humain. La liaison de XGEVA avec le RANKL l'empêche d'activer son seul récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Une hausse de l'activité des ostéoclastes, stimulée par le RANKL, est un médiateur principal des maladies osseuses en présence de tumeurs métastatiques et d'un myélome multiple. 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 interrompt la destruction des os causée par le cancer. Le denosumab a un poids moléculaire approximatif de 147 kDa et est produit dans des cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) génétiquement modifiées.

XGEVA est présenté sous forme de solution stérile, limpide, incolore à jaunâtre, de pH 5,2 et sans agent de conservation. XGEVA est offert dans une fiole à usage unique contenant une dose à administrer de 120 mg de denosumab.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

XGEVA (denosumab) est indiqué pour réduire le risque de développer des complications osseuses chez les patients atteints de métastases osseuses découlant du cancer du sein, du cancer de la prostate, du cancer du poumon non à petites cellules et d'autres tumeurs solides.

XGEVA n'est pas indiqué pour réduire le risque de développer des complications osseuses chez les patients atteints de myélome multiple (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

#### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

Du nombre total de patients faisant partie d'essais cliniques pivots menés auprès de patients atteints d'un cancer avancé, 1 260 patients (44,4 %) traités par XGEVA étaient âgés de ≥ 65 ans. Dans l'ensemble, aucune différence dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

## **Pédiatrie**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Autres, et EFFETS INDÉSIRABLES**)

## **Généralités**

XGEVA (denosumab) contient le même ingrédient actif que PROLIA<sup>MD</sup>. Les patients traités par XGEVA ne doivent pas prendre PROLIA.

## **Endocrinien et métabolisme**

### **Hypocalcémie**

XGEVA peut entraîner une grave hypocalcémie. Il faut corriger l'hypocalcémie existante avant l'instauration du traitement par XGEVA. Vérifier la calcémie et administrer du calcium, du magnésium et de la vitamine D lorsque nécessaire. Lorsque XGEVA est administré en association avec d'autres médicaments qui peuvent également abaisser les niveaux calciques, il faut augmenter la fréquence des vérifications. En cas d'hypocalcémie pendant la prise de XGEVA, d'autres suppléments de calcium à court terme pourraient être nécessaires (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Selon des études cliniques associées à des doses inférieures de denosumab, les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou traités sous dialyse ont un risque plus élevé d'hypocalcémie comparativement aux patients présentant une fonction rénale normale. Le risque d'hypocalcémie associé au schéma posologique recommandé de 120 mg toutes les 4 semaines n'a pas été évalué chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou traités sous dialyse (voir **Populations particulières, Insuffisance rénale**).

## **Événements dermatologiques**

### **Infections cutanées**

Un déséquilibre sous forme d'infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation a été signalé dans une seule étude contrôlée par placebo menée auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique traitées par le denosumab à raison de 60 mg tous les 6 mois (groupe sous PROLIA, 0,4 %, groupe sous placebo, < 0,1 %). Il s'agissait principalement de cas de cellulite.

Chez des patients atteints d'un cancer avancé qui participaient à des essais cliniques et traités par XGEVA ou par l'acide zolédronique, des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par XGEVA (0,9 %) que dans le groupe traité par l'acide zolédronique (0,7 %). On doit conseiller aux patients de consulter rapidement un médecin s'ils voient apparaître des signes ou des symptômes de cellulite.

## **Autres**

### **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**

L'ONM a été signalée chez des patients traités par le denosumab ou des bisphosphonates, une autre classe d'agents qui inhibent la résorption osseuse. L'ONM peut se manifester sous la forme de douleur à la mâchoire, d'ostéomyélite, d'ostéite, d'érosion osseuse, d'infection dentaire ou parodontale, d'odontalgie, d'ulcération gingivale ou d'érosion gingivale. Une douleur persistante ou une guérison lente de la bouche ou de la mâchoire après une chirurgie dentaire peuvent également être des signes d'une ONM. Lors d'essais cliniques, 2,2 % des patients traités par XGEVA ont développé une ONM (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le prescripteur doit réaliser un examen buccal avant le traitement par XGEVA. On doit également songer à réaliser un examen dentaire accompagné des interventions dentaires préventives qui s'imposent avant d'entamer le traitement par XGEVA. Une bonne hygiène buccale doit être maintenue pendant le traitement par XGEVA. Pendant le traitement, les patients doivent éviter des interventions dentaires invasives. Les patients chez qui l'on soupçonne une ONM ou qui développent une ONM pendant la prise de XGEVA doivent recevoir les soins d'un dentiste ou d'un chirurgien buccal. Chez ces patients, des chirurgies dentaires importantes pour traiter l'ONM peuvent exacerber l'affection.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

L'innocuité et l'efficacité de XGEVA chez les femmes enceintes n'ont pas été établies.

Le denosumab n'est pas recommandé chez les femmes enceintes.

Dans le cadre d'une étude se penchant sur le développement embryonnaire et fœtal, on a administré du denosumab par voie sous-cutanée une fois par semaine à des macaques de Buffon pendant l'organogenèse à des doses entraînant une exposition systémique (ASC) jusqu'à 9,1 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant la dose recommandée de 120 mg toutes les 4 semaines [ceci correspond à une dose 6,5 fois plus élevée en fonction du poids corporel (mg/kg)]. Aucune indication de toxicité maternelle ou de lésion fœtale n'a été observée. Cependant, cette étude évaluait uniquement la toxicité fœtale au cours du premier trimestre, et les ganglions lymphatiques fœtaux n'ont pas fait l'objet d'un examen. Les effets indésirables éventuels sur le développement du fœtus, liés à l'exposition au médicament au cours du deuxième et du troisième trimestre n'ont pas été évalués dans le cadre d'études chez les animaux.

Chez des souris génétiquement modifiées dont le gène codant pour le ligand du RANK (RANKL) a été supprimé (les « souris knockout »), l'absence du RANKL a entraîné une agénésie des ganglions lymphatiques fœtaux et une déficience post-natale de la dentition et de la croissance osseuse. Les souris knockout de RANKL gravides ont également révélé une

maturation altérée de la glande mammaire maternelle, qui elle-même a entravé la lactation après la parturition (voir la **PARTIE II, TOXICOLOGIE**).

Nous invitons les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par XGEVA 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).

### **Femmes qui allaitent**

On ignore si XGEVA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons associé à XGEVA, il faut choisir entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement en s'appesantissant sur l'importance du médicament pour la mère.

L'exposition de la mère à XGEVA pendant la grossesse peut entraver le développement des glandes mammaires et la lactation, selon des études menées sur des souris gravides dépourvues de la voie de signalisation RANK/RANKL. Une altération de la maturation de la glande mammaire maternelle a été observée, entraînant un défaut de la lactation après la parturition (voir la **PARTIE II, TOXICOLOGIE**).

Nous invitons les femmes qui allaitent pendant le traitement par XGEVA 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**

XGEVA n'est pas recommandé chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité de XGEVA chez les enfants n'ont pas été établies.

Le traitement par XGEVA peut entraver la croissance osseuse chez les enfants dont le cartilage de conjugaison n'est pas solidifié et peut inhiber l'éruption des dents. Chez des rats nouveau-nés, l'inhibition du RANKL (la cible du traitement par XGEVA) avec un produit de fusion constitué d'ostéoprotégérine couplée au fragment Fc (OPG-Fc) à des doses  $\leq 10$  mg/kg a été associée à l'inhibition de la croissance osseuse et de l'éruption des dents. Des singes adolescents qui ont reçu des doses de 50 mg/kg et de 10 mg/kg de denosumab (soit 15 fois et 2,7 fois, respectivement, l'exposition observée chez les humains adultes recevant 120 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines sur la base de l'ASC) avaient des cartilages de conjugaison anormaux; on considère que cette anomalie cadre avec l'activité pharmacologique du denosumab (voir la **PARTIE II, TOXICOLOGIE**).

### **Gériatrie ( $\geq 65$ ans)**

Sur le nombre total de patients faisant partie d'essais cliniques pivots menés auprès de patients atteints d'un cancer avancé, 1 260 patients (44,4 %) traités par XGEVA étaient âgés de  $\geq 65$  ans. Dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

### **Insuffisance rénale**

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min ou traités sous dialyse) étaient exclus des études cliniques pivots (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Selon des études cliniques utilisant des doses inférieures de denosumab, les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou traités sous dialyse ont un risque plus élevé d'hypocalcémie sévère comparativement aux patients présentant une fonction rénale normale.

Un apport adéquat en calcium et en vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le taux de calcium doit être vérifié lors du traitement par XGEVA, lorsque nécessaire. Le taux de calcium doit être vérifié plus souvent lorsque XGEVA est administré en association avec d'autres médicaments qui peuvent également réduire la concentration de calcium.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants sont abordés dans la présente section et ailleurs dans la monographie du produit :

- Hypocalcémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie**)
- Ostéonécrose de la mâchoire [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Autres, Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**]

Les effets indésirables les plus courants chez les patients traités par XGEVA (incidence par patient égale ou supérieure à 25 %) étaient la fatigue et l'asthénie, l'hypophosphatémie et la nausée (voir le Tableau 1).

L'effet indésirable grave le plus courant chez les patients traités par XGEVA était la dyspnée.

Les effets indésirables plus courants associés à l'abandon du traitement par XGEVA étaient l'ostéonécrose et l'hypocalcémie.

### **Effets indésirables 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.*

L'innocuité de XGEVA a été évaluée lors de trois études à double insu, à double placebo et à répartition aléatoire (voir **ESSAIS CLINIQUES**) dans le cadre desquelles 2 841 patients

présentant des métastases osseuses liées à un cancer de la prostate, à un cancer du sein ou à d'autres tumeurs solides, ou des lésions osseuses lytiques secondaires à un myélome multiple ont reçu au moins une dose de XGEVA. Dans le cadre des études 1, 2 et 3, les patients ont été répartis de manière aléatoire et ont reçu soit 120 mg de XGEVA par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, soit 4 mg d'acide zolédronique (dose ajustée en présence d'une fonction rénale réduite) par perfusion intraveineuse (i.v.) toutes les 4 semaines. Parmi les critères de sélection, notons un taux de calcium sérique (corrige) de 8 à 11,5 mg/dL (2 à 2,9 mmol/L) et une clairance de la créatinine de 30 mL/min ou plus. Les patients ayant déjà été traités par des bisphosphonates administrés par voie i.v. ont été exclus, ainsi que les patients ayant des antécédents d'ONM ou d'ostéomyélite de la mâchoire, un trouble dentaire ou de la mâchoire actif nécessitant une chirurgie buccale, une chirurgie dentaire/buccale non guérie ou toute intervention dentaire invasive prévue. Au cours de l'étude, des analyses sériques, dont le dosage du calcium et du phosphore ont été réalisées toutes les 4 semaines. Un supplément de calcium et de vitamine D était recommandé mais n'était pas obligatoire.

La durée médiane d'exposition à XGEVA était de 12 mois (extrêmes : 0,1 à 41) et la durée médiane de participation à l'étude était de 13 mois (extrêmes : 0,1 à 41). Parmi les patients traités par XGEVA, 46 % étaient des femmes. Quatre-vingt-cinq pour cent étaient blancs, 5 % hispaniques/latino, 6 % asiatiques et 3 % noirs. L'âge médian était de 63 ans (extrêmes : 18 à 93). Soixante-quinze pour cent des patients traités par XGEVA recevaient une chimiothérapie concomitante.

Les événements indésirables qui sont survenus au cours de ces études correspondaient généralement, par leur nature et leur fréquence, aux événements attendus chez des patients atteints d'un cancer et de métastases osseuses et dont beaucoup recevaient un traitement antinéoplasique. Le Tableau 1 montre les événements indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients de ces études.

**Tableau 1. Événements indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'un cancer avancé qui touche les os, selon la classe par système et organe**

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
<b>TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES</b>		
Anémie	771 (27,1)	859 (30,3)
Neutropénie	277 (9,8)	278 (9,8)
Thrombocytopénie	216 (7,6)	199 (7,0)
Leucopénie	165 (5,8)	177 (6,2)
Neutropénie fébrile	58 (2,0)	72 (2,5)
Pancytopénie	29 (1,0)	34 (1,2)
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>		
Tachycardie	79 (2,8)	74 (2,6)
Insuffisance cardiaque	49 (1,7)	51 (1,8)
Fibrillation auriculaire	43 (1,5)	38 (1,3)
Palpitations	30 (1,1)	25 (0,9)
<b>TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE</b>		
Vertige	62 (2,2)	85 (3,0)
<b>AFFECTIONS OCULAIRES</b>		
Augmentation de la sécrétion lacrymale	59 (2,1)	46 (1,6)
Vision trouble	53 (1,9)	48 (1,7)
Conjonctivite	31 (1,1)	37 (1,3)
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Nausées	876 (30,8)	895 (31,6)
Constipation	603 (21,2)	670 (23,6)
Diarrhée	577 (20,3)	530 (18,7)
Vomissements	566 (19,9)	570 (20,1)
Douleur abdominale	292 (10,3)	280 (9,9)
Douleur abdominale haute	167 (5,9)	164 (5,8)
Stomatite	146 (5,1)	115 (4,1)
Dyspepsie	132 (4,6)	147 (5,2)
Odontalgie	108 (3,8)	80 (2,8)
Ascite	68 (2,4)	53 (1,9)
Dysphagie	66 (2,3)	63 (2,2)
Distension abdominale	56 (2,0)	47 (1,7)
Xérostomie	53 (1,9)	57 (2,0)
Gastrite	51 (1,8)	59 (2,1)
Hémorroïdes	50 (1,8)	52 (1,8)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	49 (1,7)	50 (1,8)
Flatulences	42 (1,5)	38 (1,3)

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
Douleur gingivale	36 (1,3)	29 (1,0)
Hémorragie rectale	32 (1,1)	37 (1,3)
Inconfort abdominal	30 (1,1)	26 (0,9)
Gingivite	30 (1,1)	26 (0,9)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'INJECTION</b>		
Fatigue	769 (27,1)	766 (27,0)
Asthénie	607 (21,4)	621 (21,9)
Œdème périphérique	472 (16,6)	462 (16,3)
Pyrexie	409 (14,4)	562 (19,8)
Douleurs thoraciques	263 (9,3)	247 (8,7)
Douleur	222 (7,8)	243 (8,6)
Détérioration générale de la santé physique	131 (4,6)	135 (4,8)
Inflammation des muqueuses	123 (4,3)	133 (4,7)
Œdème	71 (2,5)	100 (3,5)
Frissons	55 (1,9)	115 (4,1)
Affection pseudogrippale	43 (1,5)	83 (2,9)
Malaise	41 (1,4)	36 (1,3)
Défaillance polyviscérale	37 (1,3)	35 (1,2)
Troubles de la démarche	33 (1,2)	35 (1,2)
Œdème du visage	29 (1,0)	17 (0,6)
Inconfort thoracique	26 (0,9)	31 (1,1)
Progression de la maladie	25 (0,9)	31 (1,1)
<b>TROUBLES HÉPATOBILIAIRES</b>		
Insuffisance hépatique	41 (1,4)	31 (1,1)
Fonction hépatique anormale	37 (1,3)	28 (1,0)
Ictère (jaunisse)	29 (1,0)	21 (0,7)
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>		
Infection urinaire	220 (7,7)	262 (9,2)
Rhinopharyngite	149 (5,2)	163 (5,7)
Pneumonie	147 (5,2)	130 (4,6)
Bronchite	124 (4,4)	103 (3,6)
Grippe	118 (4,2)	97 (3,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	110 (3,9)	116 (4,1)
Candidose buccale	81 (2,9)	74 (2,6)
Sinusite	70 (2,5)	50 (1,8)
Zona	54 (1,9)	49 (1,7)
Cellulite	51 (1,8)	47 (1,7)
Rhinite	46 (1,6)	40 (1,4)
Cystite	44 (1,5)	48 (1,7)
Infection des voies respiratoires	40 (1,4)	36 (1,3)

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
Sepsie	37 (1,3)	34 (1,2)
Pharyngite	35 (1,2)	41 (1,4)
Gastro-entérite	30 (1,1)	26 (0,9)
Herpès buccal	30 (1,1)	24 (0,8)
Abcès dentaires	29 (1,0)	16 (0,6)
Infection des voies respiratoires inférieures	20 (0,7)	29 (1,0)
<b>LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES</b>		
<b>À UNE INTERVENTION</b>		
Fracture d'une côte	158 (5,6)	166 (5,9)
Fracture d'une vertèbre thoracique	149 (5,2)	154 (5,4)
Fracture d'une vertèbre lombaire	107 (3,8)	111 (3,9)
Contusions	61 (2,1)	57 (2,0)
Chute	54 (1,9)	48 (1,7)
Fracture fémorale	33 (1,2)	37 (1,3)
<b>EXAMENS</b>		
Hypophosphatémie (en laboratoire)	912 (32,1)	555 (19,6)
Perte pondérale	330 (11,6)	332 (11,7)
Hausse de la créatinine sanguine	105 (3,7)	134 (4,7)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	76 (2,7)	95 (3,3)
Hausse des phosphatases alcalines sanguines	74 (2,6)	76 (2,7)
Hausse de l'alanine aminotransférase	62 (2,2)	82 (2,9)
Baisse de l'hémoglobine	56 (2,0)	60 (2,1)
Gain pondéral	48 (1,7)	55 (1,9)
Baisse de la numération plaquettaire	39 (1,4)	36 (1,3)
Hausse de l'antigène prostatique spécifique	37 (1,3)	19 (0,7)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>		
Diminution de l'appétit	656 (23,1)	694 (24,5)
Hypocalcémie	265 (9,3)	134 (4,7)
Déshydratation	179 (6,3)	164 (5,8)
Hypokaliémie	130 (4,6)	156 (5,5)
Hyperglycémie	108 (3,8)	107 (3,8)
Hypophosphatémie	61 (2,1)	32 (1,1)
Hypomagnésémie	56 (2,0)	46 (1,6)
Hyponatrémie	50 (1,8)	64 (2,3)
Hypoalbuminémie	48 (1,7)	44 (1,6)
Hyperkaliémie	45 (1,6)	50 (1,8)
Hypercalcémie	39 (1,4)	51 (1,8)
Émaciation	35 (1,2)	37 (1,3)
Hypoglycémie	29 (1,0)	32 (1,1)

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF</b>		
Dorsalgie	718 (25,3)	747 (26,3)
Arthralgie	570 (20,1)	632 (22,3)
Douleur osseuse	564 (19,9)	639 (22,5)
Douleur aux extrémités	524 (18,4)	550 (19,4)
Douleur musculosquelettique	357 (12,6)	385 (13,6)
Douleur thoracique musculosquelettique	186 (6,5)	188 (6,6)
Myalgie	150 (5,3)	195 (6,9)
Douleur cervicale	125 (4,4)	144 (5,1)
Spasmes musculaires	121 (4,3)	96 (3,4)
Faiblesse musculaire	111 (3,9)	140 (4,9)
Douleur à la mâchoire	108 (3,8)	83 (2,9)
Ostéonécrose	52 (1,8)	34 (1,2)
Douleur à l'aîne	48 (1,7)	63 (2,2)
Douleur aux flancs	31 (1,1)	34 (1,2)
Raideur musculosquelettique	30 (1,1)	45 (1,6)
Enflure d'une articulation	29 (1,0)	25 (0,9)
<b>TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES)</b>		
Métastases au système nerveux central	137 (4,8)	122 (4,3)
Évolution d'un néoplasme malin	130 (4,6)	129 (4,5)
Métastases au foie	103 (3,6)	88 (3,1)
Métastases osseuses	94 (3,3)	97 (3,4)
Cancer de la prostate	47 (1,7)	66 (2,3)
Métastases vertébrales	40 (1,4)	41 (1,4)
Métastases pulmonaires	33 (1,2)	32 (1,1)
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>		
Céphalée	360 (12,7)	382 (13,5)
Étourdissements	232 (8,2)	254 (9,0)
Paresthésie	168 (5,9)	204 (7,2)
Neuropathie périphérique	147 (5,2)	142 (5,0)
Hypoesthésie	109 (3,8)	118 (4,2)
Dysgueusie	104 (3,7)	102 (3,6)
Compression de la moelle épinière	96 (3,4)	118 (4,2)
Neuropathie sensorielle périphérique	89 (3,1)	86 (3,0)
Somnolence	57 (2,0)	69 (2,4)
Syncope	50 (1,8)	50 (1,8)
Léthargie	44 (1,5)	51 (1,8)
Sciatique	37 (1,3)	40 (1,4)
Tremblement	27 (1,0)	46 (1,6)
Convulsions	27 (1,0)	32 (1,1)

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
Névralgie	27 (1,0)	30 (1,1)
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>		
Insomnie	302 (10,6)	324 (11,4)
Anxiété	196 (6,9)	184 (6,5)
Dépression	186 (6,5)	182 (6,4)
État confusionnel	87 (3,1)	87 (3,1)
Agitation	20 (0,7)	35 (1,2)
<b>TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES</b>		
Hématurie	115 (4,0)	118 (4,2)
Rétention urinaire	112 (3,9)	109 (3,8)
Dysurie	111 (3,9)	102 (3,6)
Insuffisance rénale	74 (2,6)	104 (3,7)
Pollakiurie	59 (2,1)	69 (2,4)
Hydronéphrose	56 (2,0)	47 (1,7)
Incontinence urinaire	40 (1,4)	54 (1,9)
Insuffisance rénale aiguë	34 (1,2)	44 (1,6)
Insuffisance rénale	26 (0,9)	34 (1,2)
Nycturie	23 (0,8)	36 (1,3)
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET TROUBLES MAMMAIRES</b>		
Douleur pelvienne	80 (2,8)	79 (2,8)
Douleurs aux seins	28 (1,0)	31 (1,1)
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>		
Dyspnée	585 (20,6)	507 (17,9)
Toux	437 (15,4)	419 (14,8)
Épanchement pleural	153 (5,4)	137 (4,8)
Épistaxis	109 (3,8)	107 (3,8)
Douleur oropharyngée	96 (3,4)	81 (2,9)
Insuffisance respiratoire	96 (3,4)	78 (2,8)
Dyspnée à l'effort	58 (2,0)	53 (1,9)
Embolie pulmonaire	57 (2,0)	65 (2,3)
Hémoptysie	47 (1,7)	51 (1,8)
Dysphonie	46 (1,6)	49 (1,7)
Toux productive	35 (1,2)	37 (1,3)
Congestion nasale	30 (1,1)	23 (0,8)
Hypoxie	29 (1,0)	21 (0,7)
Rhinorrhée	24 (0,8)	31 (1,1)

<b>CLASSE PAR SYSTÈME/ORGANE</b> <b>Terme privilégié</b>	<b>Denosumab</b> <b>(N = 2 841)</b> <b>n (%)</b>	<b>Acide</b> <b>zolédronique</b> <b>(N = 2 836)</b> <b>n (%)</b>
<b>TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>		
Alopécie	265 (9,3)	266 (9,4)
Éruption cutanée	193 (6,8)	201 (7,1)
Prurit	107 (3,8)	111 (3,9)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	101 (3,6)	109 (3,8)
Onychopathie	66 (2,3)	72 (2,5)
Hyperhidrose	66 (2,3)	36 (1,3)
Érythème	64 (2,3)	70 (2,5)
Sécheresse cutanée	58 (2,0)	60 (2,1)
Sueurs nocturnes	32 (1,1)	33 (1,2)
Dermatite	31 (1,1)	20 (0,7)
Ulcère cutané	30 (1,1)	19 (0,7)
<b>INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES</b>		
Extraction dentaire	43 (1,5)	24 (0,8)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>		
Hypertension	148 (5,2)	153 (5,4)
Hypotension	112 (3,9)	99 (3,5)
Bouffées vasomotrices	95 (3,3)	98 (3,5)
Thrombose veineuse profonde	51 (1,8)	55 (1,9)
Lymphoedème	47 (1,7)	43 (1,5)
Phlébite	31 (1,1)	31 (1,1)

N = nombre de sujets ayant reçu  $\geq 1$  dose active du produit expérimental

n = nombre de sujets signalant  $\geq 1$  événement

Comprend uniquement les événements indésirables associés au traitement

Les classes par système/organe sont triées par ordre alphabétique, et les termes privilégiés apparaissent en ordre décroissant de fréquence dans le groupe traité par le denosumab et sont codifiés dans MedDRA, version 12.1

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

**TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES** : leucocytose, lymphadénopathie, lymphopénie, coagulopathie, neutrophilie, coagulation intravasculaire disséminée, thrombocytose, splénomégalie, douleur aux ganglions lymphatiques, diathèse hémorragique, anémie de maladie chronique, lymphadénopathie médiastinale, macrocytose, anémie ferriprive

**TROUBLES CARDIAQUES** : Arythmie, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive, angine de poitrine, arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, ischémie myocardique, insuffisance cardiopulmonaire, infarctus du myocarde, tachycardie sinusale, infarctus du myocarde aigu, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance mitrale, péricardite, coronopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, tachycardie supraventriculaire, myocardiopathie, choc cardiogène, bradycardie, insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance tricuspide, angine instable, bloc de branche droite, tachycardie ventriculaire, cardiomégalie, syndrome coronarien aigu, extrasystoles, flutter auriculaire, insuffisance cardiovasculaire, trouble cardiovasculaire, dysfonction diastolique

**TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES** : phimosis

**TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE** : douleur auriculaire, acouphène, hypoacousie, déficience auditive, surdité, bouchon de cérumen, prurit auriculaire, vertige positionnel, gêne auriculaire

**TROUBLES ENDOCRINIENS** : cushingoïde, hypothyroïdie, goitre, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, insuffisance surrénale

**AFFECTIONS OCULAIRES** : baisse d'acuité visuelle, déficience visuelle, diplopie, sécheresse oculaire, cataracte, douleur oculaire, irritation oculaire, hémorragie oculaire, ptosis de la paupière, prurit oculaire, hémorragie conjonctivale, œdème des paupières, gonflement des yeux, myodésopsie, exophtalmie, blépharite, inflammation de l'œil, photophobie, photopsie, conjonctivite allergique, kératoconjonctivite sèche, décollement de la rétine, cécité unilatérale, trouble oculaire, kératite, ophtalmoplégie, œdème des yeux, hyperémie oculaire, glaucome, amaurose, troubles lacrymaux

**TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX** : douleurs abdominales basses, œsophagite, carie dentaire, douleur buccale, ulcération de la bouche, parodontite, iléus, troubles dentaires, selles sanglantes, dent déchaussée, hypoesthésie orale, odyndinophagie, occlusion intestinale, stomatite aphteuse, hémorragie gastro-intestinale, hématoméso, proctalgie, colite, saignement des gencives, hernie hiatale, parodontopathie, diverticule, hémorragie hémorroïdaire, récession gingivale, sensibilité des dents, paresthésie buccale, mélaena, glossodynie, gêne épigastrique, perte de dents, hémorragie digestive haute, troubles gastro-intestinaux, chéilite, syndrome du côlon irritable, obstruction de l'intestin grêle, hémorragie buccale, incontinence fécale, ulcère duodénal, hernie inguinale, hyperchlorhydrie, ulcère gastrique, gêne buccale, hypersécrétion salivaire, sécheresse des lèvres, gonflement des lèvres, hémorragie digestive basse, troubles bucco-dentaires, nausées, ulcération gingivale, gastrite érosive, duodénite, obstruction gastro-intestinale, hémorragie anale, fécalome, douleur abdominale, péritonite, trouble de la motilité gastro-intestinale, troubles gingivaux, subiléal, œdème gastro-intestinal, fissure anale, selles décolorées, diverticule intestinal, éructation, tuméfaction gingivale, perforation intestinale, sténose œsophagienne, polype colique, rectite, hernie ombilicale, prurit anal, érythème gingival, œdème buccal, ténésme rectal, gastrite par reflux, selles fréquentes, hémorragies d'ulcère gastrique, obstruction gastrique, dysesthésie buccale, œsophagite par reflux, gêne anorectale, hypomotilité gastro-intestinale, douleurs gastro-intestinales, entérite, décoloration de la langue, trouble de la langue

**TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'INJECTION** : baisse de l'indice de performance, décès, enflure localisée, complications associées au cathéter, hyperthermie, douleur axillaire, œdème généralisé, œdème localisé, douleur au visage, douleur au site du cathéter, douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, sensation de froid, inflammation, effet indésirable du médicament, extravasation, douleur thoracique non cardiaque, xérose, intolérance à la chaleur et au froid, soif, satiété précoce, mort subite, nodule, douleur sus-pubienne, abasie, retard de la cicatrisation, prurit au site d'injection, kystes, irritabilité, hématome au site du cathéter, douleur au site de perfusion, inflammation au site du cathéter, sensation de chaleur, enflure, hémorragie au site du cathéter, hernie, érythème au site du cathéter, thrombose au cathéter, hématome au site d'injection, syndrome de sevrage, extravasation au site de perfusion, inconfort, hémorragie au site d'injection, intolérance aux médicaments, hypothermie, sécheresse des muqueuses, défaillance d'organes, induration

**TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES** : hyperbilirubinémie, hépatomégalie, cholélithiase, douleur hépatique, stéatose hépatique, trouble hépatique, cholécystite, cholestase, hépatite toxique, insuffisance hépato-rénale, obstruction des voies biliaires, kyste hépatique, hépatotoxicité, lésion hépatique

**TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE** : hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, allergie saisonnière

**INFECTIONS ET INFESTATIONS** : infection dentaire, infection localisée, infection pulmonaire, infection liée au cathéter, infection, érysipèle, candidose, périonyxis, infection fongique buccale, choc septique, infection virale des voies respiratoires, infection virale, pneumonie lobaire, infection cutanée, onychomycose, infection unguéale, urosepsie, diverticulite, infection de la plaie, otite, infection par le virus de l'herpès, infection oculaire, infection vaginale, pyélonéphrite, abcès sous-cutané, laryngite, broncho-pneumonie, ostéomyélite, gastro-entérite virale, infection fongique cutanée, infection buccale, pied d'athlète, infection au site du cathéter, infection gingivale, mycose vulvo-vaginale, furoncle, sepsie neutropénique, candidose œsophagienne, mycose, trachéite, infection à Clostridium, amygdalite, infection de la plaie postopératoire, colite à Clostridium difficile, infection staphylococcique, infection virale des voies respiratoires supérieures, cellulite du sein, sepsie staphylococcique, infection gastro-intestinale, bactériémie, piqûres infectées, lymphangite, folliculite, abcès gingival, otite moyenne, candidose vulvo-vaginale, abcès à un membre, bactériémie à Escherichia, abcès au poumon, pyélonéphrite aiguë, orgelet, ulcère cutané infecté, labyrinthite, mastite, orchite, infection des tissus mous, gangrène, mycose génitale, pyélonéphrite chronique, acarodermatite, pulpite dentaire, infection fébrile, infection rénale, candidose cutanée, herpes simplex, abcès, cellulite au site du cathéter, infection à entérocoques, pneumonie à Klebsiella

**LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION :** douleur associée à l'intervention, lésion cutanée associée au rayonnement, fracture vertébrale cervicale, fracture dentaire, plaie, fracture du bassin, ischion fracturé, fracture, fracture iliaque, lacération de la peau, sacrum fracturé, blessure d'un membre, fracture de l'humérus, claquage musculaire, brûlure thermique, fracture de la clavicule, hématome sous-dural, excoriation, entorse, fracture du radius, toxicité médicamenteuse, traumatisme crânien, lésion articulaire, morsure d'arthropode, fracture de l'omoplate, blessure dentaire, fracture du tibia, fracture du péroné, gastro-entérite associée aux rayonnements, complication associée à un dispositif médical, douleur post-traumatique, fracture sternale, complication liée à la plaie, hémorragie post-opératoire, pneumonite due aux rayonnements, coup de soleil, réaction à la substance de contraste, fracture du cubitus, sérome, bris du dispositif, réaction à la transfusion, lésion oculaire, lésion due aux rayonnements, lésion du squelette, hémorragie sous-durale, commotion, complication post-opératoire, déhiscence de la plaie, blessure au visage, luxation articulaire, empoisonnement, rupture du tendon, morsure d'animal, fracture des os du visage, surdosage, douleur associée aux rayonnements

**EXAMENS :** hausse de la bilirubinémie, baisse de la leucocytémie, hausse de la gamma-glutamyltransférase, phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la température corporelle, diminution de la calcémie, hausse de l'urémie, hausse de la pression artérielle, augmentation de la glycémie, augmentation du taux de potassium sanguin, diminution du taux de potassium sanguin, hausse du Rapport international normalisé (RIN), baisse du nombre de neutrophiles, hémoglobine, baisse de l'albumine sanguine, augmentation des enzymes hépatiques, tests hépatiques anormaux, hausse du taux sanguin de lactate déshydrogénase, baisse du phosphore sanguin, diminution de l'hématocrite, hausse de la leucocytémie, baisse du magnésium sanguin, baisse du bicarbonate sanguin, créatinine sanguine, baisse de la diurèse, souffle cardiaque, baisse du nombre de globules rouges, baisse de la natrémie, hausse de l'uricémie, présence de sang dans les urines, baisse du fer sanguin, augmentation des transaminases, hausse de la créatinine sanguine, augmentation de la fréquence cardiaque, numération des neutrophiles, hausse de la numération plaquettaire, baisse de la clairance rénale de la créatinine, baisse de la créatinine sanguine, baisse de la densité osseuse, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, présence de sang occulte, baisse du total protéique, hausse de la protéine C-réactive, sons anormaux lors de la respiration, prolongation du temps de prothrombine, prolongation du temps de thromboplastine partielle activée, hausse de la calcémie, aggravation de l'indice de performance ECOG, baisse de la fraction d'éjection, hausse de la numération des neutrophiles

**TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :** diabète sucré, malnutrition, hypercholestérolémie, hyperuricémie, hypoprotéïnémie, acidose métabolique, goutte, rétention d'eau, hypercréatininémie, retard staturo-pondéral, hypertriglycéridémie, déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, hypermagnésémie, hypophagie, hypovolémie, surcharge hydrique, carence en fer, hyperlipidémie, maîtrise inadéquate du diabète sucré, diabète de type 2, acidose, carence en vitamine D, polydipsie, syndrome de lyse tumorale, trouble de l'appétit, carence en vitamine B12

**TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF :** arthrose, gêne musculosquelettique, raideur articulaire, amplitude articulaire réduite, arthrite, coccygodynie, douleur pubienne, hernie discale, lésion osseuse, gêne aux membres, arthrose vertébrale, tendinite, myopathie, diminution de la mobilité, raideur musculaire, trouble de la mâchoire, syndrome de la coiffe des rotateurs, ostéolyse, bursite, périarthrite, sensation de lourdeur, hypercréatinémie, fatigue musculaire, ostéoporose, ostéite, trouble des tendons, exostose, amyotrophie, dégénérescence des disques intervertébraux, maladie de Dupuytren, polyarthrite rhumatoïde, doigt à ressort, arthropathie, atrophie musculaire, épanchement articulaire, ostéopénie, fracture pathologique, fasciite plantaire, spasme musculaire, trouble vertébral, spondylolisthésis, scoliose, contracture musculaire, crépitation articulaire, sténose lombaire, rigidité musculaire, ténosynovite, trismus

**TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES) :** métastases, douleur associée au cancer, cancer du sein, métastases aux ganglions lymphatiques, néoplasme bénin de la peau, cancer métastatique de la prostate, douleur métastatique, épanchement pleural malin, métastases aux méninges, cancer du sein métastatique, métastases de la moelle osseuse, tumeur métastatique, cancer du poumon métastatique, carcinome basocellulaire, ascite maligne, kératose séborrhéique, douleur associée à la tumeur, métastases à la plèvre, tumeur bénigne, syndrome paranéoplasique, papillome de la peau, métastases péritonéales, cancer du côlon métastatique, cancer gastrique, métastases à la vessie, cancer du rectum, tumeur bénigne de la glande thyroïde, méningiome, métastases de l'appareil digestif, métastases de la peau, progression du néoplasme, carcinome squameux, tumeur bénigne à la lèvre, fièvre associée à la tumeur

**TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX :** *accident vasculaire cérébral, neuropathie motrice périphérique, trouble de l'équilibre, paralysie faciale, trouble de la mémoire, ataxie, polyneuropathie, amnésie, dysarthrie, perte de conscience, dysesthésie, monoparésie, migraine, paraparésie, hyperesthésie, neurotoxicité, hémiparésie, présyncope, ischémie cérébrale, œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, accident ischémique transitoire, compression de la moelle cervicale, troubles de l'élocution, hémiplégie, troubles cognitifs, troubles sensoriels, troubles de l'attention, agueusie, paralysie des cordes vocales, syndrome du canal carpien, coma, épilepsie, syndrome des jambes sans repos, mal de tête associé aux sinus, hypertonie, sensation de brûlure, aphasie, paraplégie, hypotonie, aphonie, monoplégie, vertige positionnel, trouble moteur, hémorragie cérébrale, hydrocéphalie, démence, encéphalopathie, parésie, parosmie, paralysie, mauvaise qualité du sommeil, niveau de conscience altéré, encéphalopathie hépatique, accident vasculaire cérébral ischémique, trouble cérébro-vasculaire, douleur des racines cervicales, neuropathie crânienne, parésie faciale, épидurite, grand mal, perte sensorielle, déséquilibre du système nerveux autonome, syndrome de la queue de cheval, syndrome cérébelleux, décompensation neurologique, crises partielles, atrophie cérébrale, infarctus cérébral, névralgie du trijumeau, hypoguesie, déficience mentale, trouble du système nerveux, encéphalopathie vasculaire, paralysie du péronier proximal, hémorragie intracrânienne, syndrome de Horner, anomalie de la coordination, dyskinésie, hypersomnie, fourmillements, accident vasculaire cérébral hémorragique, radiculopathie, sédation, douleur radiculaire, diplégie*

**TROUBLES PSYCHIATRIQUES :** *troubles du sommeil, désorientation, modifications de l'état mental, humeur dépressive, hallucinations, altération de l'humeur, agitation, nervosité, délire, labilité émotionnelle, comportement anormal, diminution de la libido, cauchemars, bruxisme, névrose, trouble de l'adaptation, peur, troubles mentaux, crises de panique, sautes d'humeur, apathie, stress, hallucination (visuelle), agression*

**TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES :** *obstruction des voies urinaires, troubles des voies urinaires, oligurie, kyste rénal, néphrolithiase, protéinurie, miction impérieuse, incontinence, douleur rénale, insuffisance rénale chronique, hémorragie de la vessie, troubles de la miction, miction difficile, baisse du débit urinaire, spasmes de la vessie, obstruction de la vessie, polyurie, anurie, hémorragie des voies urinaires, obstruction urétérale, calcul vésical, douleur vésicale, colique néphrétique, calcul urétéral, sténose urétrale, vessie hypertonique, obstruction de l'urètre, trouble de la vessie, cholurie, azotémie, chromaturie, uropathie obstructive, trouble rénal, obstruction du col vésical, strangurie*

**TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET TROUBLES MAMMAIRES :** *gynécomastie, hémorragie vaginale, sécheresse vulvo-vaginale, œdème du scrotum, douleurs aux mamelons, œdème du pénis, œdème génital, pertes vaginales, hyperplasie bénigne de la prostate, dysfonction érectile, kyste ovarien, prostatite, prurit vulvo-vaginale, aménorrhée, prostatisme, douleur au scrotum, métorragie, hémorragie génitale, œdème du sein, masse au sein, sensibilité des seins, balanite, gêne aux seins, dyspareunie, menstruations irrégulières, inflammation vaginale, douleur vulvo-vaginale, douleur périnéale, écoulement génital, douleur au pénis, douleur testiculaire, hémorragie du sein, gonflement des seins, prurit génital, ménorragie, inconfort pelvien*

**TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX :** *respiration sifflante, hydrothorax, atelectasie, maladie pulmonaire obstructive chronique, hoquet, rhinite allergique, infiltration pulmonaire, pleurésie, œdème pulmonaire, douleur pleurétique, bronchospasme, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires, troubles pulmonaires, pneumothorax, insuffisance respiratoire aiguë, rhinopharyngite, détresse respiratoire, râle continu, pneumonie, râles, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchite chronique, sécheresse nasale, asthme, trouble respiratoire, tachypnée, sécheresse de la gorge, augmentation de la sécrétion bronchique, hypertension pulmonaire, hypersécrétion des sinus paranasaux, orthopnée, emphysème, affection des sinus, hydro-pneumothorax, hémithorax, irritation de la gorge, augmentation de la sécrétion des voies aériennes supérieures, hémorragie pulmonaire, obstruction bronchique, asphyxie, inconfort nasal, inflammation du pharynx, hémorragie des voies respiratoires, apnée, fibrose pulmonaire, arrêt respiratoire, obstruction des voies aériennes supérieures, œdème pulmonaire aigu, hypoventilation, congestion pulmonaire, pneumopathie interstitielle, aspiration*

**TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS :** *lésion cutanée, hypoesthésie faciale, ulcère de décubitus, urticaire, ecchymose, enflure du visage, réaction cutanée, hyperpigmentation de la peau, exfoliation de la peau, dermatite allergique, acné, onycholyse, décoloration de la peau, éruption érythémateuse, eczéma, décoloration des ongles, ampoules, pétéchies, maladie de la peau, œdème périorbitaire, dermatite de contact, nodule cutané, nodule sous-cutané, irritation cutanée, onychoclasie, éruption cutanée populaire, éruption prurigineuse, fissures cutanées, ongles incarnés, éruption maculaire, kératose actinique, douleur cutanée, dermatite acnéiforme, trouble de la pigmentation, prurit généralisé, toxicité unguéale, éruption médicamenteuse, dermatite*

*séborrhéique, sueurs froides, hyperkératose, éruption cutanée généralisée, atrophie cutanée, œdème cutané, xérodémie, toxicité cutanée, éruption cutanée squameuse, dystrophie unguéale, kyste dermique, hémorragie cutanée, purpura, intertrigo, onychomadèse, tendance accrue aux ecchymoses, psoriasis, photodermatose, poil incarné, cicatrice*

**CIRCONSTANCES SOCIALES** : immobile

**INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES** : mastectomie, pose du cathéter, intervention endodontique, cathétérisme vésical, opération de la cataracte, prostatectomie transurétrale, cathétérisme veineux central

**TROUBLES VASCULAIRES** : hématome, thrombose, bouffées vasomotrices, thrombophlébite, pâleur, hémorragie, crise hypertensive, lymphostase, hypotension orthostatique, refroidissement des extrémités, thrombose veineuse, artériosclérose, varices, collapsus circulatoire, thrombose veineuse dans les membres, thrombose veineuse jugulaire, occlusion de la veine cave supérieure, anévrisme de l'aorte, artériosclérose aortique, insuffisance veineuse, thrombose veineuse sous-clavière, claudication intermittente, phlébite superficielle, choc hypovolémique, thrombophlébite superficielle, vascularite, embolie, douleur veineuse

## **Hypocalcémie**

Dans des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un cancer avancé, une hypocalcémie a été signalée en tant qu'événement indésirable chez 9,6 % des patients dans le groupe recevant XGEVA et chez 5,0 % des patients du groupe recevant l'acide zolédronique.

Une hypocalcémie sévère (calcémie corrigée inférieure à 7 mg/dL ou inférieure à 1,75 mmol/L) a été observée chez 3,1 % des patients traités par XGEVA et 1,3 % des patients traités par l'acide zolédronique. Parmi les patients qui ont présenté une hypocalcémie sévère, 33 % ont signalé 2 épisodes ou plus d'hypocalcémie sévère et 16 % ont signalé 3 épisodes ou plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypocalcémie**).

Une hypophosphatémie sévère (phosphore sérique inférieur à 2 mg/dL ou inférieur à 0,6 mmol/L) a été observée chez 15,4 % des patients traités par XGEVA et 7,4 % des patients traités par l'acide zolédronique.

Au cours d'un essai, 55 patients, non atteints du cancer et souffrant à des degrés variables d'insuffisance rénale, ont reçu une dose unique de 60 mg de denosumab sans recevoir de suppléments de calcium et de vitamine D; 8 des 17 patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou traités sous dialyse ont présenté des taux de calcémie sérique corrigés inférieurs à 8,0 mg/dL comparativement à 0 des 12 patients ayant une fonction rénale normale. Le risque d'hypocalcémie associé au schéma posologique recommandé de 120 mg toutes les 4 semaines n'a pas été évalué chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou traités sous dialyse.

## **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)**

Dans des essais cliniques menés auprès de patients atteints d'un cancer avancé, une ONM a été confirmée chez 1,8 % des patients du groupe recevant XGEVA et 1,3 % des patients du groupe recevant l'acide zolédronique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Cinquante-huit pour cent des sujets du groupe traité par XGEVA et 65 % des sujets du groupe traité par l'acide zolédronique avaient subi une extraction dentaire antérieure ou concomitante; 42 % des sujets du groupe traité par XGEVA et 27 % des sujets du groupe traité par l'acide zolédronique portaient une prothèse dentaire ou un autre dispositif dentaire, et 31 % des sujets du groupe traité par XGEVA et 32 % des sujets du groupe traité par l'acide zolédronique avaient une mauvaise hygiène buccale.

En tenant compte des événements survenus au cours de la phase de prolongation à double insu d'environ 4 mois dans chaque étude, l'incidence des ONM confirmées était de 2,2 % chez les patients traités par XGEVA et de 1,6 % chez les patients traités par l'acide zolédronique.

### **Tumeurs malignes**

Dans une analyse des données d'innocuité regroupées de trois essais pivots réalisés auprès de patients cancéreux présentant des métastases osseuses, l'incidence globale des nouvelles tumeurs primitives était de 0,99 % (28 patients sur 2 841) dans le groupe recevant XGEVA et de 0,63 % (18 patients sur 2 836) dans le groupe recevant l'acide zolédronique. Dans l'essai portant sur le cancer du sein, l'incidence était de 0,5 % dans le groupe recevant XGEVA (5 patients sur 1 020) comme dans le groupe recevant l'acide zolédronique (5 patients sur 1 013). Chez des patients présentant d'autres tumeurs solides ou un myélome multiple, l'incidence était de 0,6 % (5 patients sur 878) et de 0,3 % (3 patients sur 878) dans les groupes recevant XGEVA et l'acide zolédronique, respectivement. Dans l'essai portant sur le cancer de la prostate, l'incidence était de 1,9 % (18 patients sur 943) dans le groupe recevant XGEVA et de 1,1 % (10 patients sur 945) dans le groupe recevant l'acide zolédronique.

### **Immunogénicité**

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain. Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Des 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 % des patients traités par XGEVA pendant une période allant jusqu'à trois ans présentaient des anticorps liants (y compris les anticorps préexistants, transitoires et en développement). Aucun patient n'a eu de résultats positifs à des tests de dépistage d'anticorps neutralisants par dosage biologique *in vitro* sur des cellules menés au moyen d'une technique de chimiluminescence. Rien n'indique que la production d'anticorps liants était associée à une altération des paramètres pharmacocinétiques, de la toxicité ou de la réponse clinique.

L'incidence de la production d'anticorps dépend largement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode d'analyse. De plus, l'incidence observée des résultats positifs aux tests de dépistage d'anticorps (y compris des anticorps neutralisants) peut être influencée par des facteurs tels que la méthode, la manipulation des échantillons, le moment où les échantillons sont prélevés, les médicaments concomitants et une maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison de la fréquence d'anticorps dirigés contre le denosumab à la fréquence d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait mener à des conclusions trompeuses.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Une baisse de grade 3 du taux de calcium sérique a été observée chez 2,5 % des patients traités par XGEVA et 1,2 % des patients traités par l'acide zolédronique. Une baisse de grade 4 des taux de calcium sériques a été observée chez 0,6 % des patients traités par XGEVA et 0,2 % des patients traités par l'acide zolédronique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

### **Interactions médicament-médicament**

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

Dans des essais cliniques, XGEVA a été administré en combinaison avec des traitements standard contre le cancer et chez des patients qui ont déjà reçu des bisphosphonates. Les différences apparentes dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du denosumab administré avec une chimiothérapie concomitante et/ou une thérapie hormonale, ou administré à des patients ayant été exposés aux bisphosphonates par voie intraveineuse étaient minimes par rapport à la variabilité inhérente interindividuelle au sein d'une population de patients.

### **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**

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Tous les patients, sauf ceux souffrant d'hypercalcémie, devraient recevoir au moins 500 mg de calcium tous les jours et au moins 400 UI de vitamine D par jour.

### **Posologie recommandée**

La dose recommandée de XGEVA est de 120 mg administrée en tant qu'injection sous-cutanée unique une fois toutes les 4 semaines.

### **Dose oubliée**

Si une dose de XGEVA n'est pas administrée, administrez l'injection aussi tôt que le patient est disponible. Par la suite, les injections doivent être administrées toutes les 4 semaines, à compter de la date de la dernière injection.

### **Administration**

Avant l'administration, on peut retirer XGEVA du réfrigérateur et le laisser atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) dans son contenu original. Cela prend habituellement de 15 à 30 minutes. Ne réchauffez pas XGEVA d'une autre façon (voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**).

Avant d'administrer XGEVA, inspectez visuellement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou une décoloration. XGEVA est une solution limpide, incolore à jaunâtre pouvant contenir des traces de particules protéiniques translucides à blanches. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient de nombreuses particules ou des particules étrangères.

Utilisez une aiguille de calibre 27 pour prélever et injecter le contenu entier de la fiole. La fiole a été remplie pour délivrer une dose de 120 mg. Ne pas réintroduire la seringue dans la fiole. Jeter la fiole et tout liquide résiduel.

Le médicament doit être administré par une personne ayant reçu une formation adéquate en techniques d'injection sous-cutanée.

Administrez XGEVA par injection sous-cutanée 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 XGEVA.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

XGEVA se lie au ligand du RANK (RANKL), une protéine transmembranaire ou soluble essentielle à la formation, à la fonction et à la survie des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. XGEVA empêche le RANKL d'activer son récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Une hausse de l'activité des ostéoclastes, stimulée par le RANKL, est un médiateur principal des maladies osseuses en présence de tumeurs métastatiques et d'un myélome multiple. 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 interrompt la destruction osseuse causée par le cancer.

### **Pharmacodynamique**

Dans une étude clinique de phase II menée auprès de patients atteints d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses n'ayant pas reçu de traitement i.v. antérieur par des bisphosphonates, l'administration sous-cutanée (s.-c.) de XGEVA à raison de 120 mg toutes les 4 semaines a causé une baisse rapide des marqueurs sériques de résorption osseuse [téloptide N-terminal urinaire (uNTX)/créatinine et téloptide C-terminal de type 1 (CTx) sérique]; la réduction médiane était de 82 % pour l'uNTX/Cr dans un délai d'une semaine. Les réductions des marqueurs sériques de résorption osseuse ont été maintenues; les réductions médianes d'uNTX/Cr variaient de 74 à 82 % entre la semaine 2 et la semaine 25 d'une administration continue de 120 mg toutes les 4 semaines. Dans des études cliniques de phase III menées auprès de patients atteints d'un cancer avancé qui n'avaient pas reçu auparavant un traitement i.v. aux bisphosphonates, des réductions médianes d'environ 80 % de l'uNTX/Cr entre le début du traitement et 3 mois après le traitement ont été observées chez 2 075 patients atteints d'un cancer avancé (sein, prostate, myélome multiple ou autres tumeurs solides) et traités par XGEVA .

De même, dans une étude de phase II menée auprès de patients présentant des tumeurs solides et des métastases osseuses (y compris des patients présentant un myélome multiple et une maladie osseuse) qui recevaient un traitement i.v. aux bisphosphonates, malgré des taux de l'uNTX/Cr > 50 nM/mM, une administration s.-c. de XGEVA toutes les 4 semaines ou toutes les 12 semaines a entraîné une réduction approximative de 80 % de l'uNTX/créatinine entre le début de l'étude et 3 et 6 mois après le début du traitement.

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration s.-c., la biodisponibilité était de 62 % selon une analyse pharmacocinétique de la population. Les rapports relatifs des ASC pour l'administration s.-c. et i.v. étaient de 78 % et 75 % pour les doses de 1,0 et 3,0 mg/kg chez les femmes ménopausées. Le denosumab a affiché une pharmacocinétique non linéaire sur un vaste intervalle de dose, mais des augmentations à peu près proportionnelles à la dose en ce qui concerne l'exposition à des doses de 60 mg (ou 1 mg/kg) et plus (par exemple, des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC de 3,8 à 4,0 fois plus élevées avec une dose 3 fois plus élevée, de 60 à 180 mg). À la suite de l'administration s.-c. de doses multiples de denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines chez des sujets souffrant d'un cancer du sein avancé, la concentration sérique (ASC [0-tau]) de denosumab a augmenté d'environ 2,5 fois, et l'état d'équilibre a été atteint en 6 doses ou plus. Ces résultats montrent que la pharmacocinétique du denosumab ne change pas avec la durée ou les doses répétées. À l'état d'équilibre chez ces sujets, la concentration sérique minimale moyenne était de 20,6 µg/mL (extrêmes : 0,456 à 56,9 µg/mL). Chez les patients qui ont cessé de prendre 120 mg toutes les 4 semaines, la demi-vie moyenne était de 28 jours (extrêmes : 14 à 55 jours).

Une analyse pharmacocinétique des populations a été effectuée pour évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Cette analyse suggère qu'il n'y a pas d'écart notable entre les divers paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution, taux d'absorption, biodisponibilité) associés à l'âge (de 18 à 87 ans), à la race, au poids corporel (de 36 à 174 kg) ou chez les patients qui présentent des tumeurs solides. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du denosumab étaient semblables chez les hommes, chez les femmes et chez les patients qui sont passés d'un traitement i.v. par les bisphosphonates au denosumab. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du denosumab n'ont pas été influencées par la formation d'anticorps capables de se lier au médicament.

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Sexe**

La pharmacocinétique du denosumab ne différait pas entre les hommes et les femmes.

#### **Pédiatrie**

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

#### **Gériatrie**

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été influencée par l'âge, de 18 à 87 ans.

## **Race**

La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été influencée par la race.

## **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 et la pharmacodynamique du denosumab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

Avant l'administration, on peut laisser XGEVA atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) dans son contenant original. Une fois retiré du réfrigérateur, XGEVA doit être entreposé à une température ambiante contrôlée ne dépassant pas 25 °C et être utilisé dans les 30 jours. S'il n'est pas utilisé dans les 30 jours, XGEVA doit être jeté.

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

Tenir XGEVA à l'abri de la lumière directe et de la chaleur.

Éviter d'agiter vigoureusement XGEVA.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

XGEVA est offert dans une fiole à usage unique qui contient 120 mg de denosumab dans une solution de sorbitol à 4,6 % et d'acétate 18 mM dans de l'eau pour injection (USP) ajustée à un pH de 5,2 avec de l'hydroxyde de sodium.

XGEVA est présenté dans une boîte qui contient une seule fiole.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	denosumab
Masse moléculaire :	147 kDa
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 deux chaînes légères de la sous-classe kappa (215 acides aminés par chaîne).

### ESSAIS CLINIQUES

#### Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

**Tableau 2. Aperçu des données démographiques des patients participant à des essais cliniques qui présentent des cancers avancés touchant les os**

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de traitement*	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (Femme : homme) %
Étude 1	Essai de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par témoin actif	XGEVA 120 mg par voie s.-c. et placebo acide zolédronique par voie i.v. toutes les 4 semaines ou acide zolédronique 4 mg par voie i.v. et placebo denosumab par voie s.-c. toutes les 4 semaines	2 046 adultes avec un cancer du sein avancé et des métastases osseuses (XGEVA : 1 026 Acide zolédronique : 1 020)	57 (24, 91)	XGEVA (99,2 : 0,8) Acide zolédronique (99,1 : 0,9)
Étude 2	Essai de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par témoin actif	XGEVA 120 mg par voie s.-c. et placebo acide zolédronique par voie i.v. toutes les 4 semaines ou acide zolédronique 4 mg par voie i.v. et placebo denosumab par voie s.-c. toutes les 4 semaines	1 776 adultes avec des cancers avancés dont des tumeurs solides [sauf le cancer du sein et de la prostate], un myélome multiple et un lymphome (XGEVA : 886 Acide zolédronique : 890)	60 (18, 89)	XGEVA (33,6 : 66,4) Acide zolédronique (38,0 : 62,0)

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée de traitement*	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (Femme : homme) %
Étude 3	Essai de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par témoin actif	XGEVA 120 mg par voie s.-c. et placebo acide zolédronique par voie i.v. toutes les 4 semaines ou acide zolédronique 4 mg par voie i.v. et placebo denosumab par voie s.-c. toutes les 4 semaines	1 901 hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et des métastases osseuses (XGEVA : 950 Acide zolédronique : 951)	71 (38, 93)	XGEVA (0 : 100) Acide zolédronique (0 : 100)

\* Les études reposaient sur les événements : la durée de la phase principale de traitement à double insu a été déterminée en fonction de la date prévue de survenue d'une complication osseuse initiale pendant l'étude pour environ 745 sujets.

L'efficacité de XGEVA pour le traitement des patients atteints de cancers avancés touchant les os a été démontrée par trois études pivots de phase III, internationales, à répartition aléatoire et double insu, utilisant l'acide zolédronique comme témoin actif : l'étude 1 comptait 2 046 adultes atteints d'un cancer du sein avancé et de métastases osseuses; l'étude 2 comptait 1 776 adultes atteints d'autres tumeurs solides (dont un cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC], un hypernéphrome, un cancer colorectal, un cancer du poumon à petites cellules, un cancer de la vessie, un cancer de la tête et du cou, un cancer GI/génito-urinaire et autres, sauf les cancers du sein et de la prostate) et de métastases osseuses ou d'un myélome multiple; enfin, l'étude 3 comptait 1 901 hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et de métastases osseuses.

Les patients ont reçu 120 mg de XGEVA par voie s.-c. toutes les 4 semaines ou 4 mg d'acide zolédronique (dose ajustée en présence d'une fonction rénale réduite) par voie i.v. toutes les 4 semaines. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire chez les patients qui recevaient XGEVA. Selon les renseignements posologiques de l'acide zolédronique, les patients dont la clairance de la créatinine était < 30 mL/minute ont été exclus. Des suppléments quotidiens de  $\geq 500$  mg de calcium et  $\geq 400$  UI de vitamine D ont été fortement recommandés, à moins d'hypercalcémie.

Dans chaque étude, la principale mesure consistait à démontrer la non-infériorité du temps écoulé avant la première complication osseuse au cours de l'étude comparativement à l'acide zolédronique. Les mesures secondaires étaient la supériorité du temps écoulé avant la première complication osseuse au cours de l'étude et la supériorité du temps écoulé entre la première complication osseuse et les suivantes. Les mesures secondaires étaient évaluées si la mesure principale était statistiquement significative. Une complication osseuse est définie comme étant soit une fracture pathologique, une radiothérapie d'un os, une opération à un os ou une compression de la moelle épinière.

## Résultats des essais

XGEVA a réduit le risque de développer une première complication osseuse (a retardé sa survenue) et des complications osseuses multiples (premières et suivantes) chez les patients

atteints d'un cancer avancé touchant les os. Les résultats sur l'efficacité figurent dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Résultats d'efficacité de XGEVA en comparaison à l'acide zolédronique chez des patients atteints d'un cancer avancé qui touche les os**

	Étude 1 Cancer du sein avancé		Étude 2 Cancer avancé (Autres tumeurs solides et myélome multiple)		Étude 3 Cancer de la prostate avancé	
	XGEVA	Acide zolédronique	XGEVA	Acide zolédronique	XGEVA	Acide zolédronique
N	1 026	1 020	886	890	950	951
<b>Première complication osseuse de l'étude</b>						
Nombre et proportion de sujets présentant des complications osseuses (%)	315 (30,7)	372 (36,5)	278 (31,4)	323 (36,3)	341 (35,9)	386 (40,6)
Éléments de la première complication osseuse						
Radiothérapie osseuse	82 (8,0)	119 (11,7)	119 (13,4)	144 (16,2)	177 (18,6)	203 (21,3)
Fracture pathologique	212 (20,7)	238 (23,3)	122 (13,8)	139 (15,6)	137 (14,4)	143 (15,0)
Chirurgie osseuse	12 (1,2)	8 (0,8)	13 (1,5)	19 (2,1)	1 (0,1)	4 (0,4)
Compression de la moelle épinière	9 (0,9)	7 (0,7)	24 (2,7)	21 (2,4)	26 (2,7)	36 (3,8)
Délai médian (mois)	NA	26,4	20,5	16,3	20,7	17,1
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,82 (0,71, 0,95)		0,84 (0,71, 0,98)		0,82 (0,71, 0,95)	
Non infériorité Valeur de $p$	< 0,0001		0,0007		0,0002	
Supériorité Valeur de $p$ <sup>†</sup>	0,0101		0,0619		0,0085	
<b>Première complication osseuse et complications subséquentes*</b>						
Nombre moyen/patient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61
Ratio des taux (IC à 95 %)	0,77 (0,66, 0,89)		0,90 (0,77, 1,04)		0,82 (0,71, 0,94)	
Supériorité Valeur de $p$ <sup>†</sup>	0,0012		0,1447		0,0085	

NA = non atteint

L'évaluation de la supériorité était réalisée uniquement si le denosumab se révélait non inférieur à l'acide zolédronique dans le cadre de l'étude.

\* Représente toutes les complications osseuses au fil du temps; seules les complications survenues  $\geq$  21 jours après la précédente sont comptées.

<sup>†</sup> Les valeurs  $p$ , corrigées pour la multiplicité, sont présentées pour les études 1, 2 et 3.

Les taux globaux de survie et de progression de la maladie dans les trois études étaient comparables chez les patients atteints d'un cancer avancé dans les groupes de traitement par XGEVA et par l'acide zolédronique (voir le Tableau 4). Dans l'étude 2, le taux de mortalité était plus élevé avec XGEVA lors d'une analyse de sous-groupe de patients souffrants de myélome multiple [rapport des risques instantanés (IC à 95 %) de 2,26 (1,13, 4,50);  $n = 180$ ].

**Tableau 4. Résumé des résultats d'analyse exploratoire sur les tumeurs**

Paramètre	XGEVA c. acide zolédronique Rapport des risques instantanés					
	Étude 1		Étude 2		Étude 3	
	Est. ponctuelle	IC à 95 %*	Est. ponctuelle	IC à 95 %*	Est. ponctuelle	IC à 95 %*
Survie globale	0,95	0,81, 1,11	0,95	0,83, 1,08	1,03	0,91, 1,17
Temps écoulé avant la progression de la maladie, excluant le décès	1,00	0,89, 1,11	1,00	0,89, 1,12	1,06	0,95, 1,18

Est. ponctuelle = estimation ponctuelle

IC = intervalle de confiance

\*Non ajusté en fonction de la multiplicité

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Le denosumab s'est révélé être un puissant inhibiteur de résorption osseuse chez les singes par l'inhibition de RANKL. Des singes adolescents qui ont reçu des doses de denosumab entraînant une exposition systémique 15 fois (dose de 50 mg/kg) et 2,7 fois (dose de 10 mg/kg) celle observée chez les humains adultes recevant 120 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines avaient des cartilages de conjugaison anormaux; on considère que cette anomalie cadre avec l'activité pharmacologique du denosumab. Selon des études sur la distribution tissulaire, le denosumab ne se lie pas aux tissus exprimant d'autres membres de la superfamille des TNF, y compris le ligand TRAIL (« TNF-related apoptosis-inducing ligand »).

Étant donné que l'activité biologique du denosumab chez les animaux est propre aux primates autres que les humains, l'évaluation de souris dont les gènes ont été modifiés (knockout) ou l'utilisation d'autres inhibiteurs biologiques de la voie RANK/RANKL, comme OPG-Fc et RANK-Fc, ont servi à évaluer les propriétés pharmacodynamiques du denosumab dans des modèles de rongeurs. Dans des modèles de souris représentant des métastases osseuses du cancer de la prostate, du CPNPC et du cancer du sein à récepteur d'œstrogène (RE) positif et négatif chez les humains, l'OPG-Fc a réduit les lésions ostéolytiques, ostéoblastiques et ostéolytiques/ostéoblastiques, retardé la formation de nouvelles métastases osseuses et réduit la croissance des tumeurs squelettiques. Lorsque l'OPG-Fc a été combiné à une thérapie hormonale (tamoxifène) ou à une chimiothérapie (docétaxel) dans ces modèles, on a constaté un effet inhibiteur additif de la croissance de tumeurs squelettiques pour le cancer du sein, de la prostate ou des poumons, respectivement. Dans un modèle d'induction de tumeurs mammaires chez les souris, le RANK-Fc a retardé la formation de tumeurs.

Des souris knockout de RANK/RANKL ont présenté une absence de formation des ganglions lymphatiques et 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 qu'une absence de poussée dentaire ont été observées chez des nouveau-

nés de souris knockout de RANK/RANKL. Une étude de confirmation menée chez des rats âgés de deux semaines à qui l'on a administré l'inhibiteur de RANKL, l'OPG-Fc a également fait preuve d'une réduction de la croissance osseuse, d'une altération des cartilages de conjugaison et d'une absence de poussée dentaire. Ces changements étaient partiellement réversibles dans ce modèle, lorsqu'on a cessé l'administration d'inhibiteurs de RANKL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

## **Pharmacologie clinique**

### **Pharmacodynamique**

Dans une étude clinique de phase II menée auprès de patients atteints d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses n'ayant pas reçu de traitement antérieur i.v. aux bisphosphonates, l'administration s.-c. de XGEVA à raison de 120 mg toutes les 4 semaines a causé une baisse rapide des marqueurs de résorption osseuse (uNTX/créatinine et CTX sérique); la réduction médiane était de 82 % pour l'uNTX/Cr dans un délai d'une semaine. Les réductions des marqueurs sériques de résorption osseuse ont été maintenues; les réductions médianes d'uNTX/Cr variaient de 74 à 82 % entre la semaine 2 et la semaine 25 d'une administration continue de 120 mg toutes les 4 semaines. Dans des études cliniques de phase III menées auprès de patients atteints d'un cancer avancé qui n'avaient pas reçu auparavant de traitement i.v. aux bisphosphonates, des réductions médianes d'environ 80 % de l'uNTX/Cr entre le début du traitement et 3 mois après le traitement ont été observées chez 2 075 patients atteints d'un cancer avancé (sein, prostate, myélome multiple ou autres tumeurs solides) et traités par XGEVA.

De même, dans une étude de phase II menée auprès de patients présentant des tumeurs solides et des métastases osseuses (dont des patients présentant un myélome multiple et une maladie osseuse) qui recevaient un traitement i.v. aux bisphosphonates, malgré des taux d'uNTX/Cr > 50 nM/mM, une administration par voie s.-c. de XGEVA toutes les 4 semaines ou toutes les 12 semaines a entraîné une réduction approximative de 80 % des taux d'uNTX/créatinine entre le début de l'étude et trois et six mois après le début du traitement.

### **Pharmacocinétique**

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 denosumab n'ont pas semblé être influencés par le sexe, l'âge (de 18 à 87 ans), la race, le poids corporel (de 36 à 174 kg) ou les états pathologiques.

## **TOXICOLOGIE**

### **Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité**

#### **Carcinogénicité**

Étant donné que le denosumab est très spécifique de l'espèce et n'est pas actif chez les rongeurs, les essais biologiques classiques du potentiel 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 potentiel 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.

### **Mutagenicité**

Le potentiel 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.

### **Effet sur la fertilité**

Le denosumab n'a aucun effet sur la fécondité des femelles ni sur les organes reproducteurs des mâles chez des singes recevant des doses entraînant une exposition systémique de 9,1 à 15 fois plus élevée que celle observée chez l'humain après l'administration de 120 mg par voie s.-c. toutes les 4 semaines.

**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 – doses répétées	Macaque de Buffon	6	Sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.)	Une fois par semaine : 0; 0,1; 1,0 et 10,0 (s.-c.); 10,0 (i.v.)	Traitement pendant un mois puis rétablissement pendant trois 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 résorbés ou étaient en voie de se résorber 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 (s.-c. et i.v.)
	Macaque de Buffon	8	Sous-cutanée	Une fois par mois : 0, 1, 10, 50	6 et 12 mois puis rétablissement pendant 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 des cartilages de conjugaison, une baisse du nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes et une diminution de la chondroclase ont été observés à	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)
						10 et à 50 mg/kg. Ces changements se sont résorbés ou étaient en voie de se résorber 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 deux cycles menstruels avant l'accouplement et + quatre semaines après.	Aucun effet lié au traitement sur la cyclicité, les hormones de la reproduction en circulation et le succès de l'accouplement	12,5
Développement de l'embryon/du fœtus	Macaque de Buffon	16 femelles	Sous-cutanée	Une fois par semaine : 0, 2,5, 5, 12,5	Jours de gestation : de 20 à 50	Aucun effet lié au traitement sur la mère ni le développement de l'embryon n'a été observé. Les ganglions lymphatiques périphériques n'ont pas été évalués.	12,5
Pharmacologie de l'innocuité	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

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)
	Rats Sprague Dawley sevrés	71 mâles et 67 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc chez le rat : 1, 10 mg/kg/semaine RANK-Fc murine : 10 mg/kg/semaine	6 semaines	Hausse du volume, de la densité et de la solidité des os. Hausse du volume d'os spongieux liée à une réduction du nombre d'ostéoclastes. Baisse de la croissance des os longs avec altération de la morphologie des cartilages de conjugaison et épaisseur accrue. Interruption de l'éruption des dents et de la formation des racines des dents.	S.O.
		10 mâles et 3 à 10 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc chez le rat : 3, 10 mg/kg/semaine	6 semaines	Les changements observés pour 10 mg/kg/semaine étaient similaires à ceux de l'étude précédente. Les effets étaient moindres à 3 mg/kg/semaine.	S.O.
		10 ou 11 mâles et 9 ou 10 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc chez le rat : 1, 3, 10 mg/kg/semaine	6 semaines puis rétablissement pendant 10 semaines	Les effets étaient partiellement réversibles avec l'arrêt de l'OPG-Fc.	S.O.
Autres études – réactivité croisée des tissus	Macaque de Buffon, rat, lapin	S.O.	<i>In vitro</i>	5 ou 25 µg/mL	S.O.	Une coloration des tissus lymphoïdes chez les lapins et les macaques 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 des tissus lymphoïdes chez les macaques a été observée, mais aucune coloration des tissus humains n'a été observée.	S.O.
	Humain	S.O.	<i>In vitro</i>	1 ou 10 µg/mL	S.O.	Une coloration des tissus lymphoïdes a été observée.	S.O.

S.O. = sans objet

## RÉFÉRENCES

1. Body JJ, Lipton A, Gralow J, Steger GG, Gao G, Yeh H, Fizazi K. Effects of Denosumab in patients with bone metastases, with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010 Mar;25(3):440-446.
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May 15;423(6937):337-342. Review.
3. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-822.
4. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1564-1571.
5. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009 Aug;182(2):509-516.
6. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic Acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-1132.
7. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman R, Paterson AH, Peterson MC, Fan M, Kinsey A, Jun S. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007 Oct 1;25(28):4431-4437.
8. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman RE, Paterson AH, Gao GM, Kinsey AC, Peterson MC, Jun S. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008 Oct 15;14(20):6690-6696.
9. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002 Aug;2(8):584-593. Review.
10. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004 Apr 15;350(16):1655-1664. Review.

11. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-5139.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **XGEVA**<sup>MD</sup>  
(denosumab)

*prononcé ex-jee-va*

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 XGEVA (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 XGEVA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

XGEVA sert à réduire le risque de développer des complications liées au cancer comme des fractures et/ou des douleurs osseuses qui nécessitent une chirurgie ou une radiothérapie.

XGEVA ne doit pas être utilisé pour réduire le risque de développer des complications associées au cancer chez les patients atteints de myélome multiple.

##### Les effets de ce médicament :

XGEVA agit différemment des autres médicaments utilisés pour traiter les patients atteints d'un cancer dont la maladie s'est propagée aux os. Il agit comme inhibiteur du ligand du RANK (RANKL). RANKL est une protéine qui favorise la dégradation des os. XGEVA bloque le RANKL pour mettre fin à la dégradation des os. Ce faisant, il contribue à renforcer vos os en augmentant la masse osseuse et en diminuant le risque que le cancer cause des problèmes osseux, comme des fractures ou une douleur grave nécessitant une radiothérapie.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser XGEVA si :

- vous êtes allergique au denosumab ou à l'un des autres ingrédients de XGEVA.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de XGEVA est le denosumab.

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les autres ingrédients sont le sorbitol, l'acétate, de l'eau pour injection et de l'hydroxyde de sodium.

##### Les formes posologiques sont :

XGEVA est un liquide pour injection et contient assez de liquide pour une injection. Chaque fiole permet d'administrer 120 mg de denosumab. XGEVA est présenté dans une boîte qui contient une seule fiole.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

XGEVA contient le même médicament que PROLIA, qui sert à traiter l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause. XGEVA, qui est administré à une dose plus élevée une fois toutes les quatre semaines, ne doit pas être utilisé pour traiter cette affection.

##### Hypocalcémie (faibles taux de calcium dans le sang)

XGEVA peut diminuer les taux de calcium sanguins. Si vous avez un faible taux de calcium sanguin avant de commencer à recevoir XGEVA, il pourrait diminuer davantage pendant le traitement. Votre faible taux de calcium sanguin doit être traité avant que vous receviez XGEVA. La plupart des personnes dont le taux de calcium est faible ne présentent aucun symptôme, mais ce n'est pas toujours le cas. Appelez votre médecin immédiatement si vous avez des symptômes d'un faible taux de calcium sanguin, comme les suivants :

- spasmes, secousses ou crampes musculaires.
- engourdissement ou picotement dans les doigts, les orteils ou autour de la bouche.

Affections qui augmentent le risque d'un faible taux de calcium sanguin :

- Si vous ne pouvez pas prendre du calcium et/ou de la vitamine D au quotidien.
- Si vous êtes atteint d'une maladie rénale sévère ou si vous devez recourir à la dialyse.

Votre médecin vous demandera de prendre du calcium et de la vitamine D pour prévenir la baisse du taux de calcium dans votre sang pendant que vous prenez XGEVA, à moins que votre taux de calcium sanguin soit élevé. Prenez du calcium et de la vitamine D selon les indications de votre médecin.

##### Ostéonécrose de la mâchoire (lésion dans la bouche touchant les gencives ou les os de la mâchoire)

Des problèmes sévères peuvent survenir avec les os de la mâchoire pendant que vous prenez XGEVA. Votre médecin devra examiner votre bouche avant que vous commenciez à prendre XGEVA. Votre médecin pourrait vous dire de consulter votre dentiste avant que vous commenciez à prendre XGEVA. Vous devez adopter de bonnes habitudes d'hygiène buccale comme brosser vos dents et passer la soie dentaire régulièrement pendant le traitement par XGEVA.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme dentaire, y compris une douleur ou une sensation inhabituelle dans les dents ou les gencives, et de toute infection dentaire. Dans la mesure du possible, vous ne devriez pas vous faire extraire une dent ou subir une autre intervention dentaire (sauf les nettoyages réguliers) pendant que vous prenez XGEVA, sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous avez besoin d'une intervention dentaire, dites à votre dentiste que vous prenez XGEVA.

### Infections cutanées

Si vous présentez une zone de peau rouge et enflée, qui laisse une sensation de chaleur et qui est douloureuse à la pression, et des symptômes de fièvre (cellulite) pendant que vous recevez XGEVA, signalez-le rapidement à votre médecin.

### Femmes enceintes ou qui allaitent

XGEVA n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir, ni chez les mères qui allaitent. XGEVA peut compromettre le développement normal des os et des dents chez les fœtus, les bébés allaités et peut aussi compromettre l'allaitement.

**Programme de surveillance des grossesses** : XGEVA n'est pas destiné aux femmes enceintes. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par XGEVA, consultez votre médecin au sujet de l'inscription au Programme de surveillance des grossesses d'Amgen ou composez le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436). Ce programme a pour but de recueillir de l'information sur les femmes qui sont devenues enceintes pendant la prise de XGEVA.

**Programme de surveillance de l'allaitement** : On ignore si XGEVA est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez pendant le traitement par XGEVA, consultez votre médecin au sujet de l'inscription au Programme de surveillance de l'allaitement d'Amgen ou composez le 1-866-51-AMGEN (1-866-512-6436). Ce programme a pour but de recueillir de l'information sur les femmes qui allaitent pendant la prise de XGEVA.

### Utilisation chez les enfants

XGEVA n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans. L'utilisation de XGEVA chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer à prendre XGEVA, veuillez faire part à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales.

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

XGEVA est administré en une seule injection sous la peau (sous-cutanée) une fois toutes les quatre semaines. L'injection peut se faire dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen. Elle peut être administrée par une personne formée pour donner des injections sous-cutanées.

Avant l'injection, retirez la fiole du réfrigérateur et laissez-la atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) dans le contenant original. L'injection sera plus confortable. Ne pas agiter. Voir les consignes relatives à l'injection.

Gardez tous les médicaments, y compris XGEVA, hors de portée des enfants.

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

### Dose habituelle :

La dose habituelle de XGEVA est 120 mg administrée une fois toutes les quatre semaines. Vous devriez également prendre des suppléments de calcium et de vitamine D, selon les directives de votre médecin.

### 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.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, vous devez recevoir la dose aussitôt que possible. Pour que XGEVA fonctionne correctement, XGEVA doit être administré toutes les quatre semaines. Continuez de planifier vos doses toutes les quatre semaines.

## INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION

**IMPORTANT : AFIN D'ÉVITER LA CONTAMINATION ET LA POSSIBILITÉ D'INFECTION LIÉE AUX INJECTIONS, VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT ET SUIVRE CES INSTRUCTIONS.**

### Comment préparer l'injection de XGEVA

XGEVA est offert sous forme liquide dans des fioles. Lorsque vous recevez XGEVA, vérifiez toujours les éléments suivants :

- Le nom XGEVA est indiqué sur l'emballage et l'étiquette de la fiole.
- La date de péremption sur l'étiquette de la fiole n'est pas dépassée. **N'utilisez pas une fiole après la date indiquée sur l'étiquette.**
- La solution liquide de XGEVA dans la fiole est transparente, incolore à jaunâtre.

N'utilisez que des seringues et des aiguilles jetables. N'utilisez la seringue qu'une seule fois et jetez-la selon les directives du médecin ou de l'infirmière.

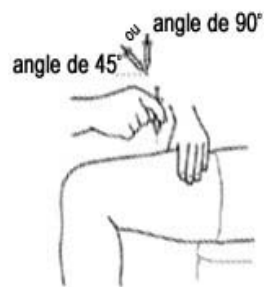
### Préparation avant l'injection

1. Trouvez une surface de travail plane et propre, comme une table.
2. Prenez une fiole de XGEVA du réfrigérateur. Laissez XGEVA atteindre la température ambiante (comptez environ 15 à 30 minutes). N'utilisez la fiole qu'une seule fois. **NE SECOUEZ PAS LA FIOLE.** Le fait de secouer la fiole peut endommager XGEVA. Si la fiole est secouée vigoureusement, la solution peut prendre l'apparence de mousse et ne doit pas être utilisée.
3. Rassemblez les articles dont vous aurez besoin pour effectuer une injection :
  - Fiole de XGEVA, seringue et aiguille de calibre 27 jetables et stériles.
  - Deux tampons d'alcool et un tampon d'ouate ou un tampon de gaze.
  - Contenant résistant aux perforations pour la mise au rebut des aiguilles et des seringues.

- Nettoyez la surface de travail soigneusement et lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau tiède.

### Choix et préparation du point d'injection

- Choisissez un site d'injection. Voici les sites d'injection recommandés pour XGEVA :
  - la partie supérieure externe du bras;
  - l'abdomen, sauf dans un rayon de 5 cm (2 po) du nombril;
  - la partie supérieure des cuisses.



### Comment préparer la dose de XGEVA dans les fioles

- Enlevez le capuchon de la fiole. Nettoyez le bouchon avec un tampon d'alcool.
- Vérifiez l'emballage contenant la seringue. Si l'emballage a été ouvert ou s'il est endommagé, n'utilisez pas la seringue. Jetez la seringue dans le contenant résistant aux perforations prévu à cet effet. Si l'emballage n'est pas endommagé, ouvrez-le et retirez la seringue.
- Déposez la fiole sur la surface de travail plane et insérez l'aiguille en ligne droite dans le bouchon de caoutchouc. N'insérez pas l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc plus d'une fois.
- Appuyez sur le piston de la seringue, et injectez l'air de la seringue dans la fiole de XGEVA. Retournez ensuite la fiole en gardant l'aiguille à l'intérieur. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution liquide de XGEVA.
- La fiole toujours à l'envers, tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue avec la solution liquide de XGEVA. Prélevez le contenu entier de la fiole.
- Tout en gardant l'aiguille dans la fiole, pointez la seringue vers le haut et vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue. S'il y en a, tapez doucement sur la seringue pour faire monter les bulles d'air. Poussez ensuite lentement sur le piston pour faire sortir les bulles d'air de la seringue.
- Retirez la seringue de la fiole, mais **ne la déposez pas** et assurez-vous que l'aiguille ne touche à rien.

### Injectez la dose de XGEVA

- Tenez la seringue dans la main que vous utiliserez pour injecter XGEVA. Avec l'autre main, nettoyez le point d'injection avec un tampon alcoolisé. Essuyez avec un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur du point d'injection.
- Pincez la peau pour former un pli cutané à l'endroit nettoyé en vue de l'injection.
- Tenez l'aiguille comme un crayon. D'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau à angle droit (90 degrés) ou avec un léger angle (45 degrés).

- Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite par voie sous-cutanée en suivant les directives de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien.
- Une fois la seringue vide, retirez l'aiguille de la peau et placez un tampon d'ouate ou de gaze sur le point d'injection. Appuyez pendant plusieurs secondes.
- Utilisez la seringue, l'aiguille et la fiole une seule fois. NE remettez PAS le capuchon sur l'aiguille. Jetez la fiole avec la portion de XGEVA inutilisée.

### Élimination des seringues, des aiguilles et des fioles

Vous devez toujours suivre les directives de votre médecin, infirmière ou pharmacien en ce qui concerne la façon d'éliminer les contenants de seringues, d'aiguilles et de fioles utilisées. Il existe peut-être des lois provinciales ou locales particulières sur l'élimination des aiguilles et des seringues usagées.

- Placez toutes les aiguilles utilisées, les capuchons d'aiguilles, les seringues et les fioles (vides ou partiellement vides) soit dans le contenant pour objets pointus ou tranchants que vous a remis votre médecin ou votre pharmacien, soit dans un contenant en plastique dur avec un couvercle pouvant être vissé ou un contenant en métal avec un couvercle en plastique portant l'étiquette « seringues utilisées ». N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent.
- Une fois le contenant plein, mettez du ruban adhésif autour du couvercle pour qu'il ne s'enlève pas. **Ne jetez pas le contenant avec les ordures ménagères. Ne le recyclez pas.**
- Gardez **toujours** le contenant hors de la portée des enfants.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Effets secondaires possibles :

- Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie).  
Les symptômes d'hypocalcémie peuvent comprendre des spasmes musculaires, des secousses, des crampes, un engourdissement ou des picotements dans les doigts, les orteils ou autour de la bouche.
- Infection de la peau comportant une zone de peau enflée et rouge, chaude et sensible, pouvant s'accompagner de fièvre (cellulite).
- Ulcères dans la bouche, aux gencives ou aux os de la mâchoire.

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles de XGEVA. Prévenez votre médecin si vous avez des effets secondaires qui vous gênent ou qui ne disparaissent pas. Pour en savoir davantage, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

**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	
Fréquents (plus de 1 sur 100)	Lésion dans la bouche touchant les gencives ou les os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire)		√	
	Faible taux de calcium dans le sang		√	
Rares (moins de 1 sur 100)	Infection de la peau (principalement la cellulite) qui mène à une hospitalisation		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de XGEVA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

Conservez XGEVA dans votre réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C jusqu'au moment de l'injection. Ne pas congeler.

Une fois que XGEVA 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 agiter XGEVA.

Ne pas utiliser XGEVA 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 SOUPÇONNÉS**

**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](http://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<sup>MD</sup> Canada à

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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, consultez le site [www.xgeva.ca](http://www.xgeva.ca).

Le numéro de téléphone du programme Victoire est le 1-888-706-4717.

Le numéro de téléphone de l'information médicale d'Amgen Canada est le 1-866-502-6436.

Amgen Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 14 octobre 2011