

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

PrEVENTITY^{MC}
romosozumab pour injection

Solution pour injection sous-cutanée à 105 mg/1,17 mL
Seringue préremplie à usage unique

Norme reconnue

Inhibiteur de la sclérostine
Agent ostéoformateur

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

Date de l'approbation initiale :
17 juin 2019

Numéro de contrôle : 197713

© 2019 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 DESCRIPTION	6
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
8.1 Populations particulières	9
9 EFFETS INDÉSIRABLES	10
9.1 Aperçu des effets indésirables	10
9.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	10
9.3 Anomalies des épreuves de laboratoire : hématologie, biochimie et autres données quantitatives	14
9.4 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	15
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
10.1 Aperçu	16
10.2 Interactions médicament-médicament	16
10.3 Interactions médicament-aliment	16
10.4 Interactions médicament-herbe médicinale	16
10.5 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire	16
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
11.1 Mode d'action	17
11.2 Pharmacodynamique	17
11.3 Pharmacocinétique	17
12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
15 ESSAIS CLINIQUES.....	21
15.1 Conception des essais et aspects démographiques	21
15.2 Résultats des études cliniques	22
15.3 Traitement de l'ostéoporose chez des femmes qui ont fait la transition à partir d'un bisphosphonate (étude 3 – STRUCTURE)	25
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EVENTITY est indiqué pour :

- le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, défini comme des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fracture.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'a été mise à la disposition de Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Des 6544 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant participé aux études cliniques sur EVENTITY, 5234 (80 %) avaient 65 ans ou plus, et 2390 (36,5 %) avaient 75 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

- EVENTITY est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au romosozumab ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir le Tableau 1 **Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**.
- EVENTITY est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'hypocalcémie. Il faut corriger une hypocalcémie préexistante avant d'instaurer un traitement par EVENTITY (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire

- EVENTITY peut accroître le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès d'origine cardiovasculaire (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).
- Le traitement par EVENTITY n'est pas recommandé chez les patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC.
- Il y a lieu d'évaluer si les avantages l'emportent sur les risques chez les patientes atteintes d'autres maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales ou présentant des facteurs de risque connexes.
- Il faut mettre fin au traitement par EVENTITY chez les patientes qui présentent un infarctus du myocarde ou un AVC.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

EVENTITY est administré par voie sous-cutanée.

EVENTITY doit être administré par un professionnel de la santé ou une personne ayant reçu une formation de la part d'un professionnel de la santé.

Après avoir reçu une formation initiale sur la bonne technique d'injection sous-cutanée, une personne peut s'auto-injecter EVENTITY si un médecin juge cette façon de faire appropriée et assure le suivi médical qui s'impose.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'EVENTITY est de 210 mg par voie sous-cutanée une fois par mois, pendant 12 mois, administrée au moyen de deux injections consécutives de 105 mg chacune à l'aide de seringues préremplies à usage unique.

Les patientes doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

La durée du traitement doit être limitée à 12 doses mensuelles. Lorsqu'une patiente a terminé le traitement de 12 mois par EVENTITY, il faut envisager de poursuivre le traitement de l'ostéoporose, s'il est justifié de le faire, avec un inhibiteur de la résorption osseuse (voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **ESSAIS CLINIQUES**). Si le traitement n'est pas poursuivi avec un inhibiteur de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement par EVENTITY, la densité minérale osseuse (DMO) aura tendance à revenir aux valeurs observées avant le traitement.

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants.

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale soumises à l'hémodialyse; il faut tout de même faire preuve de prudence lors de l'administration d'EVENTITY dans ces cas (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

4.3 Administration

La dose recommandée de 210 mg d'EVENTITY s'administre en deux injections sous-cutanées consécutives de 105 mg chacune.

Avant d'administrer EVENTITY, il faut effectuer une inspection visuelle de la solution afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et de décoloration. EVENTITY est présenté sous forme de solution limpide à opalescente, incolore à jaunâtre. Il ne faut pas utiliser la solution si elle est trouble ou a changé de couleur, ou encore si elle contient des particules.

EVENTITY s'administre par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Si l'injection doit être faite au même endroit qu'une injection précédente, il faut s'assurer de ne pas la faire exactement au même point d'injection. Il ne faut pas faire l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose.

Des directives complètes pour l'administration d'EVENTITY se trouvent à la rubrique **Comment faut-il prendre EVENTITY?** de la section **Renseignements destinés au patient**.

4.4 Dose oubliée

Si une dose d'EVENTITY est oubliée, l'injection devra être administrée dès qu'il sera possible de le faire. Par la suite, les injections d'EVENTITY peuvent être prévues chaque mois à compter de la date de la dernière injection.

5 SURDOSAGE

Aucun surdosage ne s'est produit lors des essais cliniques sur EVENTITY.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution pour injection 105 mg/1,17 mL	Acétate, calcium, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, saccharose et eau pour injection

EVENTITY est présenté sous forme de solution stérile, limpide à opalescente, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation et ayant un pH de 5,2.

Le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue préremplie est fait d'élastomère, un caoutchouc synthétique sans latex.

EVENTITY est présenté comme suit :

- Emballage de 2 seringues préremplies à usage unique de 105 mg chacune (dose totale de 210 mg) dans 1,17 mL de solution (90 mg/mL).

7 DESCRIPTION

EVENTITY (romosozumab pour injection) est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humanisé qui a une forte affinité et une spécificité élevée pour la sclérostine. En inhibant la sclérostine, le romosozumab exerce un effet double sur les os : il augmente l'ostéof ormation et réduit l'ostéorésorption. Le romosozumab a un poids moléculaire d'environ 149 kDa et est produit dans des cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patientes doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D pendant le traitement par EVENTITY (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie**).

Troubles osseux

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été signalés chez des patientes traitées par EVENITY dans les essais cliniques. L'ONM peut se produire spontanément et est généralement associée à une extraction dentaire ou à une infection localisée accusant un retard de guérison (voir la section **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Il est important d'évaluer les patientes pour détecter tout facteur de risque d'ONM avant d'instaurer le traitement. Il est recommandé de procéder à un examen dentaire et à l'exécution des interventions dentaires préventives qui s'imposent avant le traitement par EVENITY chez les patientes présentant des facteurs de risque d'ONM. Les facteurs de risque connus d'ONM comprennent un traitement antérieur par un bisphosphonate, un âge avancé, le tabagisme, un diagnostic de cancer, des traitements concomitants (p. ex., chimiothérapie, produits biologiques antiangiogéniques, corticostéroïdes, radiothérapie de la tête et du cou), une mauvaise hygiène buccale, des interventions dentaires effractives (p. ex., extractions dentaires, implants dentaires, intervention chirurgicale buccale) et des troubles concomitants (p. ex., parodontopathie ou autre affection dentaire préexistante, prothèses dentaires mal ajustées, anémie, coagulopathie et infection).

Une bonne hygiène buccale doit être maintenue pendant le traitement par EVENITY. Les patientes devraient être soumises à des examens dentaires de façon régulière; en outre, elles doivent signaler immédiatement tout symptôme de nature buccale comme une dent qui bouge, une douleur ou une enflure survenant au cours du traitement par EVENITY.

S'il est impossible d'éviter une intervention dentaire effractive pendant le traitement par EVENITY, le médecin traitant doit se fier à son jugement clinique pour orienter le plan de traitement en fonction de l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patiente.

Les patientes chez qui une ONM est soupçonnée ou celles chez qui ce trouble se manifeste au cours du traitement par EVENITY doivent être soignées par un dentiste ou un chirurgien buccal. L'arrêt du traitement par EVENITY doit être envisagé en fonction de l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patiente.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures atypiques du corps du fémur survenues après un effort ou un traumatisme mineurs, mais pouvant aussi se produire spontanément, ont été signalées chez des patientes traitées par EVENITY (voir la section **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Une fracture atypique doit être soupçonnée chez toute personne qui ressent une douleur nouvelle ou inhabituelle à la cuisse, à la hanche ou à l'aîne. Une évaluation s'impose afin d'exclure une fracture incomplète du fémur. En présence d'une fracture atypique du fémur, il faut également rechercher les signes et les symptômes d'une fracture dans le membre controlatéral. L'interruption du traitement par EVENITY devrait être envisagée, en fonction de l'évaluation des risques et des bienfaits chez chaque patiente.

Troubles cardiovasculaires

Infarctus du myocarde, AVC, décès d'origine cardiovasculaire

Dans un essai contrôlé avec répartition aléatoire mené chez des femmes ménopausées exposées à un risque élevé de fracture, des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM), un paramètre composé de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortels et d'AVC non mortels, ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patientes traitées par EVENITY que chez les patientes traitées par l'alendronate (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et la section **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Le traitement par EVENITY n'est pas recommandé chez les patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Il y a lieu d'évaluer si les bienfaits l'emportent sur les risques chez les patientes atteintes d'autres maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales ou présentant des facteurs de risque connexes. Il faut procéder sans tarder à une évaluation médicale en cas d'apparition de symptômes évoquant un infarctus du myocarde ou un AVC pendant un traitement par EVENITY. Il faut mettre fin au traitement par EVENITY chez les patientes qui présentent un infarctus du myocarde ou un AVC.

Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets d'EVENITY sur la capacité à conduire ou à utiliser de la machinerie lourde.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hypocalcémie

Des patientes qui ont pris EVENITY ont présenté une hypocalcémie. L'hypocalcémie doit être corrigée avant l'instauration du traitement par EVENITY.

Les patientes doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D pendant le traitement par EVENITY. Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypocalcémie chez les patientes (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave (TFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou soumises à une dialyse, le risque d'hypocalcémie est accru. Chez ces patientes, il faut surveiller les taux sériques de calcium et s'assurer qu'elles reçoivent des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D. Il y a lieu d'informer ces patientes des symptômes d'hypocalcémie et de l'importance de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'EVENITY en présence d'insuffisance hépatique.

Troubles immunitaires

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité d'importance clinique, y compris un œdème de Quincke, un érythème polymorphe, une dermatite, des éruptions cutanées et une urticaire, sont survenues chez des patientes traitées par EVENITY. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction allergique d'importance clinique se produit, il faut instaurer le traitement approprié et

cesser toute utilisation d'EVENTITY (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Insuffisance rénale

Chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave (TFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou soumises à une dialyse, le risque d'hypocalcémie est accru (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie**).

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

EVENTITY n'est pas indiqué chez les femmes aptes à procréer et peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, d'après les résultats d'études menées chez des animaux.

Des études sur la toxicité liée à la reproduction et au développement effectuées chez le rat ont montré que le romosozumab passe de la mère au fœtus, et des altérations du développement osseux et des malformations squelettiques, notamment une syndactylie et une polydactylie, ont été observées (voir la section **TOXICITÉ NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement**).

8.1.2 Allaitement

EVENTITY n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Dans des études chez l'animal, des rates gravides ont reçu des doses hebdomadaires de 10, 60 ou 300 mg/kg de romosozumab (équivalant à 1,5, 19 ou 56 fois l'exposition clinique suivant l'administration sous-cutanée d'une dose mensuelle de 210 mg, selon la comparaison de l'ASC) à partir de la 6^e semaine précédant la cohabitation, pendant toute la période d'accouplement et jusqu'à la fin de la période de lactation. Au 21^e jour suivant la naissance, le romosozumab était présent dans le sérum des petits à une concentration dépendante de la dose correspondant à 0,01 à 2,4 fois l'exposition maternelle, en raison d'une exposition au cours de la gestation et/ou de l'allaitement.

8.1.3 Fécondité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet d'EVENTITY sur la fécondité chez l'humain. Les études chez l'animal (rats mâles et femelles) n'ont pas révélé d'effet sur les paramètres de fécondité à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (100 fois la dose clinique) (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

8.1.4 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EVENTITY n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Aucune donnée n'a été mise à la disposition de Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants.

8.1.5 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Des 6544 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant participé aux études cliniques sur EVENTITY, 5234 (80 %) avaient 65 ans ou plus, et 2390 (36,5 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été constatée entre ces patientes et les patientes plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'étude 1 (FRAME), au cours de la période de traitement à double insu de 12 mois, la fréquence de la mortalité toutes causes confondues était de 0,7 % (24/3576) dans le groupe placebo et de 0,8 % (29/3581) dans le groupe EVENITY. La fréquence des événements indésirables graves mais non mortels était de 8,3 % dans le groupe placebo et de 9,1 % dans le groupe EVENITY. Le pourcentage de patientes qui se sont retirées de l'étude en raison d'événements indésirables était de 1,1 % dans le groupe placebo et de 1,1 % dans le groupe EVENITY. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe EVENITY (fréquence supérieure ou égale à 5 % et supérieure à celle notée avec le placebo) étaient l'arthralgie (13,1 %) et les céphalées (6,6 %). L'effet indésirable ayant le plus souvent mené à l'arrêt du traitement par EVENITY était l'arthralgie (6 patientes [0,2 %] dans le groupe placebo et 5 patientes [0,1 %] dans le groupe EVENITY).

Dans l'étude 2 (ARCH), au cours de la période de traitement à double insu de 12 mois, la fréquence de la mortalité toutes causes confondues était de 1,1 % (22/2014) dans le groupe alendronate et de 1,5 % (30/2040) dans le groupe EVENITY. La fréquence des événements indésirables graves mais non mortels était de 13,3 % dans le groupe alendronate et de 11,9 % dans le groupe EVENITY. Le pourcentage de patientes qui se sont retirées de l'étude en raison d'événements indésirables était de 1,2 % dans le groupe alendronate et de 1,2 % dans le groupe EVENITY. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe EVENITY (fréquence supérieure ou égale à 5 %) étaient l'arthralgie (8,1 %) et les céphalées (5,2 %).

9.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées exposées à un risque élevé de fracture

Étude 1 (FRAME) (étude contrôlée par placebo)

L'innocuité d'EVENITY dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez des femmes exposées à un risque élevé de fracture a été démontrée dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 7180 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 71 ans).

Au total, 3581 et 3576 patientes ont reçu respectivement au moins 1 dose d'EVENITY ou de placebo, lesquels étaient administrés 1 fois par mois durant la période à double insu de 12 mois. Les patientes ont reçu des suppléments quotidiens d'au moins 500 mg de calcium et 600 unités internationales (UI) de vitamine D. La majorité (77 %) des patientes ont reçu une dose d'attaque de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D dans la semaine suivant la répartition aléatoire parce que leur taux sérique de 25-hydroxyvitamine D était de 40 ng/mL ou moins.

Étude 2 (ARCH) (étude contrôlée par l'alendronate)

L'innocuité d'EVENTITY dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez des femmes exposées à un risque élevé de fracture a été démontrée dans le cadre d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par l'alendronate menée auprès de 4093 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 74 ans).

Au total, 2040 et 2014 patientes ont reçu au moins 1 dose d'EVENTITY ou d'alendronate, respectivement; EVENTITY était administré 1 fois par mois durant la période à double insu de 12 mois. Au total, 3462 patientes ont reçu au moins 1 dose d'alendronate au cours de la période de traitement en mode ouvert. Les patientes ont reçu des suppléments quotidiens d'au moins 500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D. La majorité (74 %) des patientes ont reçu une dose d'attaque de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D dans la semaine suivant la répartition aléatoire parce que leur taux sérique de 25-hydroxyvitamine D était de 40 ng/mL ou moins.

Le Tableau 2 ci-dessous résume les événements indésirables signalés au cours des 12 premiers mois de l'étude 1 (FRAME) et de l'étude 2 (ARCH).

Tableau 2. Événements indésirables signalés chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique exposées à un risque élevé de fracture, à une fréquence ≥ 2 % chez les patientes du groupe EVENTITY de l'une ou l'autre des études et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo dans l'étude 1 (FRAME) (analyse des 12 premiers mois)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE TERME PRIVILÉGIÉ	Étude 1 (FRAME)		Étude 2 (ARCH)	
	Placebo (N = 3576) n (%)	EVENTITY 210 mg s.-c. 1 f.p.m. (N = 3581) n (%)	Alendronate 70 mg PO 1 f.p.s. (N = 2014) n (%)	EVENTITY 210 mg s.-c. 1 f.p.m. (N = 2040) n (%)
TROUBLES OCULAIRES				
Cataracte	54 (1,5)	70 (2,0)	36 (1,8)	49 (2,4)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Dyspepsie	60 (1,7)	70 (2,0)	50 (2,5)	54 (2,6)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION				
Asthénie	79 (2,2)	84 (2,3)	53 (2,6)	50 (2,5)
Œdème périphérique	67 (1,9)	86 (2,4)	38 (1,9)	34 (1,7)
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Rhinopharyngite	67 (1,9)	73 (2,0)	43 (2,1)	41 (2,0)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION				
Dyslipidémie	74 (2,1)	81 (2,3)	28 (1,4)	23 (1,1)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE TERME PRIVILÉGIÉ	Étude 1 (FRAME)		Étude 2 (ARCH)	
	Placebo (N = 3576) n (%)	EVENTITY 210 mg s.-c. 1 f.p.m. (N = 3581) n (%)	Alendronate 70 mg PO 1 f.p.s. (N = 2014) n (%)	EVENTITY 210 mg s.-c. 1 f.p.m. (N = 2040) n (%)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF				
Arthralgie	434 (12,1)	468 (13,1)	194 (9,6)	166 (8,1)
Spasmes musculaires	140 (3,9)	163 (4,6)	81 (4,0)	70 (3,4)
Cervicalgie	54 (1,5)	80 (2,2)	42 (2,1)	34 (1,7)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
Céphalée	208 (5,8)	235 (6,6)	110 (5,5)	106 (5,2)
Paresthésie	62 (1,7)	72 (2,0)	34 (1,7)	29 (1,4)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
Insomnie	68 (1,9)	72 (2,0)	36 (1,8)	34 (1,7)
Dépression	45 (1,3)	48 (1,3)	42 (2,1)	42 (2,1)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Toux	117 (3,3)	130 (3,6)	55 (2,7)	74 (3,6)

1 f.p.m. : une fois par mois; 1 f.p.s. : une fois par semaine; PO : par voie orale; s.-c. : sous-cutanée

Événements cardiovasculaires majeurs (ECVM)

Pendant la période de traitement à double insu de 12 mois de l'étude 1 (FRAME), on a signalé un infarctus du myocarde chez 9 patientes (0,3 %) traitées par EVENTITY et 8 patientes (0,2 %) ayant reçu le placebo. Un AVC a été signalé chez 8 patientes (0,2 %) traitées par EVENTITY et 10 patientes (0,3 %) ayant reçu le placebo. Des décès d'origine cardiovasculaire ont été signalés chez 17 patientes (0,5 %) traitées par EVENTITY et 15 patientes (0,4 %) ayant reçu le placebo. Ces événements ont été signalés chez des patientes avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Dans l'ensemble, des ECVM (définis comme un infarctus du myocarde non mortel, un AVC non mortel ou un décès d'origine cardiovasculaire) confirmés par arbitrage ont été signalés chez 30 patientes (0,8 %) traitées par EVENTITY et 29 patientes (0,8 %) ayant reçu le placebo (rapport des risques instantanés : 1,03 [intervalle de confiance à 95 % : 0,62, 1,72]) pour EVENTITY par rapport au placebo).

Pendant la période de traitement à double insu de 12 mois de l'étude 2 (ARCH), on a signalé un infarctus du myocarde chez 16 patientes (0,8 %) traitées par EVENTITY et 5 patientes (0,2 %) traitées par l'alendronate. Un AVC a été signalé chez 13 patientes (0,6 %) traitées par EVENTITY et 7 patientes (0,3 %) traitées par l'alendronate. Des décès d'origine cardiovasculaire ont été signalés chez 17 patientes (0,8 %) traitées par EVENTITY et 12 patientes (0,6 %) traitées par l'alendronate. Ces événements ont été signalés chez des patientes avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Dans l'ensemble, des ECVM confirmés par arbitrage ont été signalés chez 41 patientes (2,0 %) traitées par EVENTITY et 22 patientes (1,1 %) traitées par l'alendronate (rapport des risques instantanés : 1,87 [intervalle de confiance

à 95 % : 1,11, 3,14]) pour EVENITY par rapport à l'alendronate) (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, et la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été observés pendant les périodes de traitement contrôlé de 12 mois de l'étude 1 (FRAME) (contrôlée par placebo) et de l'étude 2 (ARCH) (contrôlée par l'alendronate) combinées (n = 11 211).

Hypocalcémie

Au cours des deux essais, une hypocalcémie a été signalée en tant qu'événement indésirable chez 2 patientes (< 0,1 %) traitées par EVENITY et 1 patiente (< 0,1 %) ayant reçu le traitement témoin. Des baisses du taux de calcium sérique, corrigé en fonction de l'albumine, jusqu'à un taux au-dessous de la limite inférieure de la normale (8,3 mg/dL) ont été signalées chez 14 patientes (0,2 %) traitées par EVENITY et 10 patientes (0,2 %) ayant reçu le traitement témoin. Aucune des patientes ayant reçu EVENITY n'a eu une calcémie inférieure à 7,5 mg/dL. Le nadir pour le taux de calcium sérique corrigé en fonction de l'albumine était atteint 1 mois après l'administration de la dose d'EVENITY chez les patientes dont la fonction rénale était normale (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Hypersensibilité

Dans le cadre des deux essais, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 364 patientes (7 %) traitées par EVENITY et 365 patientes (7 %) ayant reçu le traitement témoin. Les réactions suivantes ont été signalées (EVENITY contre traitement témoin) : œdème de Quincke (3 [< 0,1 %] c. 3 [< 0,1 %]), érythème polymorphe (1 [< 0,1 %] c. 0 [0 %]), dermatite (32 [1 %] c. 42 [1 %]), éruption cutanée (60 [1 %] c. 53 [1 %]) et urticaire (23 [0,4 %] c. 27 [0,5 %]) (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Ostéonécrose de la mâchoire

Dans les deux essais, on a noté une ostéonécrose de la mâchoire chez une patiente pendant le traitement par EVENITY (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Fractures atypiques du fémur

Dans les deux essais, on a noté une fracture atypique du fémur chez une patiente pendant le traitement par EVENITY (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions au point d'injection

Dans les deux essais, des réactions au point d'injection se sont produites chez 278 patientes (5 %) traitées par EVENITY et 157 patientes (3 %) ayant reçu le traitement témoin. Les réactions au point d'injection les plus fréquentes étaient la douleur (EVENITY : 94 [1,7%]; traitement témoin : 70 [1,3 %]) et l'érythème (EVENITY : 80 [1,4 %]; traitement témoin : 14 [0,3 %]). De ces réactions, 7 (0,1 %) et 3 (< 0,1 %) ont mené à l'abandon du traitement chez les patientes traitées par EVENITY et chez celles ayant reçu le traitement témoin, respectivement.

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Le pouvoir immunogène du romosozumab a été évalué à l'aide d'une technique d'immunodosage de dépistage qui permet de détecter les anticorps liants anti-romosozumab. Les patientes chez qui l'immunodosage a donné un résultat positif dans le

sérum ont été soumises à un dosage biologique *in vitro* pour détecter les anticorps neutralisants.

Chez les 5914 femmes ménopausées qui ont reçu la dose mensuelle de 210 mg d'EVENTITY, 1072 patientes (18,1 %) ont présenté des anticorps liants anti-romosozumab. De ce nombre, 50 (4,7 %) présentaient des anticorps neutralisants. Les anticorps anti-romosozumab n'avaient généralement pas d'effet sur l'efficacité ou l'innocuité d'EVENTITY.

9.3 Anomalies des épreuves de laboratoire : hématologie, biochimie et autres données quantitatives

Hypocalcémie

On a observé des cas d'hypocalcémie chez des patientes traitées par EVENTITY (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Hypocalcémie**).

Taux sérique de phosphore

Au cours de la période à double insu de l'étude 1 (FRAME), les taux sériques médians de phosphore mesurés après un mois avaient diminué de 5 % chez les patientes traitées par EVENTITY et de 0 % chez les patientes ayant reçu le placebo. Les taux sériques médians de phosphore sont demeurés plus bas chez les patientes traitées par EVENTITY pendant une période maximale de 12 mois. Pendant cette période, 5 patientes (0,1 %) traitées par EVENTITY et 4 patientes (0,1 %) recevant le placebo ont présenté une hypophosphatémie de grade 3 (< 2,0-1,0 mg/dL); aucune hypophosphatémie de grade 4 (< 1,0 mg/dL) n'a été signalée.

Phosphatase alcaline

Au cours de la période à double insu de l'étude 1 (FRAME), les taux sériques médians de phosphatase alcaline ont augmenté de 29 % chez les patientes traitées par EVENTITY pour ensuite revenir aux valeurs initiales après 9 mois. Aucune hausse des taux sériques de phosphatase alcaline n'a été notée chez les patientes ayant reçu le placebo. Aucune patiente traitée par EVENTITY n'a présenté de taux de phosphatase alcaline supérieur à la normale de grade 3 (> 5 à 20,0 × LSN [limite supérieure de la normale]) contre 1 patiente (< 0,1 %) ayant reçu le placebo; aucun résultat de grade 4 (> 20,0 × LSN) n'a été signalé.

Parathormone intacte (PTHi)

Au cours de la période à double insu de l'étude 1 (FRAME), après deux semaines de traitement, les taux sériques médians de PTHi avaient augmenté de 37 % chez un sous-groupe de patientes traitées par EVENTITY et de 5 % chez un sous-groupe de patientes ayant reçu le placebo. Le taux sérique médian de PTHi est demeuré au-dessus des valeurs initiales après 12 mois chez les patientes traitées par EVENTITY.

Étude 3 (STRUCTURE) (femmes passant d'un traitement par l'alendronate à EVENTITY)

Dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire et menée en mode ouvert, on a recruté des femmes ménopausées âgées de 56 à 90 ans (âge moyen de 71 ans) exposées à un risque élevé de fracture. Au total, 99,5 % des patientes avaient été traitées par l'alendronate au cours de l'année précédente, et toutes les patientes avaient reçu des bisphosphonates au cours des 3 années précédentes (l'alendronate dans 90,4 % des cas). Chez les patientes traitées par EVENTITY (n = 218), les types et la fréquence des événements indésirables signalés après 1 an

n'étaient pas significativement différents de ceux observés chez les patientes d'autres études cliniques où EVENITY ne remplaçait pas un traitement par l'alendronate.

9.4 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Liste 1 Les événements indésirables suivants ont été signalés à une fréquence inférieure à 2 %, mais d'au moins 0,1 % chez les patientes traitées par EVENITY dans l'étude 1 (FRAME) et l'étude 2 (ARCH), ainsi qu'à une fréquence plus élevée chez les patientes traitées par EVENITY que chez celles ayant reçu le placebo dans l'étude 1 (FRAME)

TROUBLES SANGUINS ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : leucopénie, neutrophilie

TROUBLES CARDIAQUES : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance mitrale, tachycardie, insuffisance de la valve tricuspide, coronaropathie, ischémie myocardique, infarctus aigu du myocarde, extrasystoles ventriculaires, cardiomégalie, angine de poitrine instable, cardiopathie hypertensive, bradycardie, bradycardie sinusale, bloc de branche gauche, hypertrophie ventriculaire gauche

TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE : production excessive de cérumen

TROUBLES ENDOCRINIENS : hypothyroïdie, hyperthyroïdie

TROUBLES OCULAIRES : glaucome, sécheresse oculaire, hémorragie conjonctivale, dégénérescence maculaire, douleur oculaire, hyperémie oculaire, prurit oculaire

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : caries dentaires, syndrome du côlon irritable, gastrite chronique, sécheresse de la bouche, dent qui bouge, diverticule, douleur gingivale, gastrite érosive, ulcère aphteux, odynophagie, polypes gastriques, ulcères buccaux, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, trouble gastrique, iléus

TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur au point d'injection, érythème au point d'injection, douleur thoracique non cardiaque, prurit au point d'injection, douleur thoracique, ecchymose au point d'injection, enflure au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, intolérance au médicament, hématome au point d'injection, malaise thoracique, kyste, sensation de chaleur, œdème facial, urticaire au point d'injection

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : hypersensibilité

INFECTIONS ET INFESTATIONS : pneumonie, cystite, pharyngite, sinusite, rhinite, conjonctivite, zona, gingivite, infection des voies respiratoires, infection virale, herpès buccal, onychomycose, amygdalite, laryngite, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, conjonctivite bactérienne, infection dentaire, abcès dentaire, infection par *Helicobacter*, otite externe, candidose buccale, diverticulite, sinusite aiguë, herpès simplex, vaginose bactérienne, otite moyenne, herpès génital, diarrhée d'origine infectieuse, ulcère cutané infectieux, amygdalite bactérienne, gastro-entérite bactérienne, infection cutanée

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION : lésion à un membre, fracture dentaire, plaie, morsure d'arthropode, accident de la route, fracture de l'humérus, rupture de tendon, lésion crâniocérébrale, anémie postopératoire, excoriation

EXAMENS : perte pondérale, gain pondéral

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hypercholestérolémie, diabète, hyperglycémie, hypokaliémie, diabète de type 2, hyponatrémie, hyperuricémie, hypertriglycéridémie, intolérance au glucose, hypoglycémie, intolérance aux glucides, diabète mal maîtrisé, déshydratation

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : douleur aux os, tendinite, spasmes musculaires, bursite, trouble des disques intervertébraux, arthrite, raideur musculosquelettique, douleur à l'aine, kyste synovial, douleur aux flancs, fasciite plantaire, déformation des pieds, scoliose, douleur à la mâchoire, malaise musculosquelettique, raideur des articulations, dégénérescence des disques intervertébraux

TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES) : papillome cutané, lipome, tumeur pulmonaire maligne, adénome du côlon

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : sciatalgie, hypoesthésie, céphalée de tension, tremblement, névralgie, amnésie, accident ischémique transitoire, trouble de l'équilibre, sensation de brûlure, radiculopathie, atrophie cérébrale, épilepsie, artériosclérose de la carotide, artériosclérose cérébrale, polyneuropathie, perte de conscience, trouble de la mémoire, trouble vasculaire cérébral, maladie de Parkinson, insuffisance vertébro-basilaire

PROBLÈMES LIÉS AU PRODUIT : défautuosité du dispositif

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : dépression

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : kyste rénal, dysurie, néphropathie chronique, néphrolithiase, hématurie, insuffisance rénale, vessie hypertonique

TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS : douleur mammaire, prolapsus utérin, vulvovaginite atrophique, cystocèle, hémorragie vaginale

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX : dyspnée, asthme, épistaxis, toux productive, dysphonie, hypertension pulmonaire, bronchite chronique, rhinorrhée, hypertension pulmonaire

TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : éruption cutanée, alopecie, érythème, dermatite séborrhéique, trouble cutané, xérodermie, sueurs nocturnes, kyste dermique, éruption cutanée généralisée

INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES : extraction dentaire

TROUBLES VASCULAIRES : maladie veineuse périphérique, artériosclérose, artériosclérose aortique, crise hypertensive, maladie artérielle périphérique oblitérante, phlébite

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

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

10.2 Interactions médicament-médicament

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

10.3 Interactions médicament-aliment

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

10.4 Interactions médicament-herbe médicinale

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

10.5 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

EVENTITY (romosozumab) est un anticorps monoclonal (de type IgG2) humanisé qui inhibe l'action de la sclérostine, un facteur de régulation du métabolisme osseux. Le romosozumab favorise l'augmentation de l'ostéof ormation et, dans une moindre mesure, il diminue l'ostéorésorption. Des études chez l'animal ont montré que le romosozumab stimule la formation de nouveau tissu osseux à la surface de l'os trabéculaire et de l'os cortical en stimulant l'activité des ostéoblastes, ce qui améliore la masse osseuse de l'os trabéculaire et de l'os cortical, et en améliore la structure et la résistance.

11.2 Pharmacodynamique

Dans une étude clinique menée chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, EVENTITY a augmenté le taux du marqueur de la formation osseuse, le télopeptide N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP); la hausse maximale, atteinte 2 semaines après le début du traitement, était d'environ 145 % par rapport au placebo. Neuf mois après le début du traitement, le taux de P1NP est redescendu au même niveau que celui du groupe placebo, puis, au 12^e mois, il était inférieur d'environ 15 % au taux mesuré dans le groupe placebo. EVENTITY a réduit le taux du marqueur de la résorption osseuse, le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX); la réduction maximale, mesurée 2 semaines après le début du traitement, était d'environ 55 % par rapport au groupe placebo. Le taux de CTX était toujours plus faible que le taux mesuré dans le groupe placebo après 12 mois.

Dans une étude clinique menée chez des femmes ménopausées ayant une faible densité minérale osseuse, le taux de P1NP est redescendu à la valeur initiale dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement par EVENTITY; le taux de CTX était supérieur à la valeur initiale dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par EVENTITY, puis était revenu près de la valeur initiale après 12 mois.

11.3 Pharmacocinétique

Le romosozumab affiche une pharmacocinétique non linéaire; l'augmentation de l'exposition est supérieure à la proportionnalité à la dose (c.-à-d. une augmentation par un facteur de 550 de la surface moyenne sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à l'infini [ASC_{inf}] pour une augmentation par un facteur de 100 de doses administrées par voie sous-cutanée allant de 0,1 à 10 mg/kg [0,03 à 3,3 fois la dose recommandée approuvée pour une femme pesant 70 kg]).

La présence d'anticorps liants anti-romosozumab a diminué jusqu'à 22 % l'exposition au romosozumab. La présence d'anticorps neutralisants a diminué jusqu'à 63 % l'exposition au romosozumab (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Absorption

L'administration d'une dose unique de 210 mg d'EVENTITY à des hommes et à des femmes en bonne santé (n = 90; âge min. et max. : 21 et 65 ans) a produit une concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne (écart-type [É.-T.]) de 22,2 (5,8) mcg/mL et une valeur moyenne de 389 (127) mcg·jour/mL pour l'ASC_{inf}. La médiane du temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) de romosozumab a été de 5 jours (min. et max. : 2 et 7 jours).

Après l'administration d'une dose de 210 mg par voie sous-cutanée, la biodisponibilité du romosozumab a été estimée à 81 % selon des analyses de pharmacocinétique de population.

L'état d'équilibre était atteint après 3 mois, et l'accumulation était minime (moins de 2 fois) après l'administration de la dose mensuelle de 210 mg à des femmes ménopausées. La concentration sérique minimale moyenne de romosozumab aux mois 3, 6, 9 et 12 se situait entre 8 et 13 mcg/mL.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à 3,92 L selon un modèle de pharmacocinétique de population pour une personne de 61 kg de poids corporel.

Métabolisme

La voie métabolique du romosozumab n'a pas été caractérisée. À l'instar d'autres anticorps monoclonaux humanisés de type IgG2, on s'attend à ce que le romosozumab soit décomposé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques, d'une manière semblable à la décomposition de l'IgG2 endogène.

Élimination

Le romosozumab affiche une pharmacocinétique non linéaire, et la clairance du romosozumab diminue à mesure que la dose augmente. La clairance générale moyenne estimée (CL/F) du romosozumab était de 0,38 mL/h/kg, après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 3 mg/kg (dose recommandée et approuvée pour une femme de 70 kg). La demi-vie effective moyenne était de 12,8 jours après 3 doses de 3 mg/kg (dose recommandée et approuvée pour une femme de 70 kg) toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge (de 20 à 89 ans), le sexe, la race, une exposition antérieure à l'alendronate ou la présence d'un état pathologique (faible masse osseuse ou ostéoporose) ne sont pas associés à des différences cliniques notables dans les paramètres pharmacocinétiques (variation < 20 % de l'exposition à l'état d'équilibre). Par ailleurs, l'exposition au romosozumab diminuait en fonction de l'augmentation du poids corporel. Cette exposition réduite a eu un effet minime sur l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau lombaire (< 20 %), selon les analyses d'exposition et de réponse.

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une dose unique de 210 mg de romosozumab dans le cadre d'une étude clinique à laquelle ont participé 16 sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant l'hémodialyse, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC ont été de 29 % et de 44 % plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave que chez les sujets en bonne santé. L'exposition moyenne au romosozumab a été comparable chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse et les sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale; cela dit, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'EVENTY (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du produit.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, dans l'emballage d'origine.

Une fois retiré du réfrigérateur, EVENITY doit être entreposé dans son emballage d'origine à une température ambiante contrôlée ne dépassant pas 25 °C et être utilisé dans les 30 jours.

Conserver EVENITY à l'abri de la lumière directe et ne pas l'exposer à une température supérieure à 25 °C.

Ne pas congeler.

Ne pas conserver EVENITY dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes.

Ne pas agiter.

13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant d'administrer EVENITY par voie sous-cutanée, laisser le produit à la température ambiante au moins 30 minutes pour que l'injection soit plus facile pour la patiente. Ne réchauffer le produit d'aucune autre manière.

Faire une inspection visuelle de la solution afin de vérifier qu'elle est exempte de particules et de décoloration. Ne pas utiliser le produit si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des particules.

Toute portion inutilisée du produit et tout déchet doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

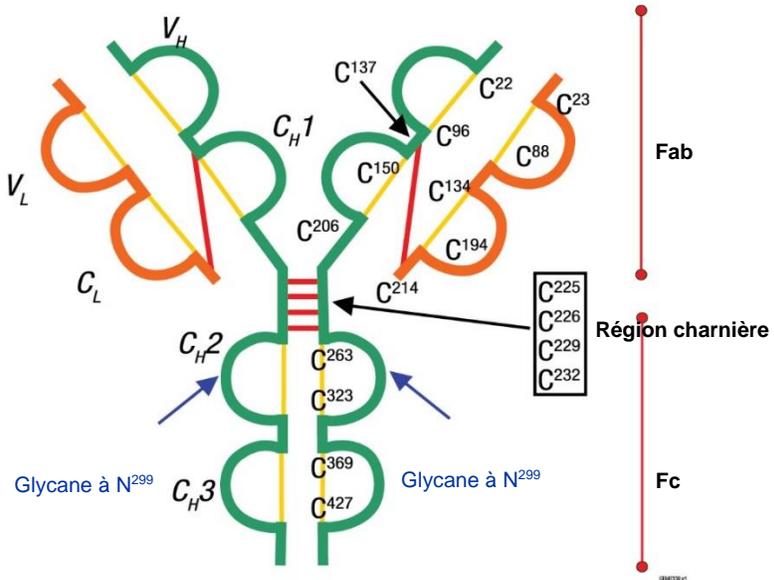
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : romosozumab

Masse moléculaire : 149 kDa (environ)

Formule développée : **Figure 1. Schéma de la structure du romosozumab**



Les chaînes lourdes sont illustrées en vert et les chaînes légères, en orange.

V_H est le domaine variable de la chaîne lourde.

C_H1, C_H2 et C_H3 sont les domaines constants de la chaîne lourde.

V_L est le domaine variable de la chaîne légère.

C_L est le domaine constant de la chaîne légère.

Caractéristiques du produit

Le romosozumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 humanisé qui a une forte affinité et une spécificité élevée pour la sclérostine. Le romosozumab a un poids moléculaire d'environ 149 kDa et est produit dans une lignée de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception des essais et aspects démographiques

Tableau 3. Résumé des données démographiques des essais cliniques menés chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée*	Nombre de femmes ayant participé aux 12 premiers mois de traitement	Âge moyen en années (min. et max.)	Sexe
Étude 1 (FRAME)	Étude multicentrique, multinationale, de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, à groupes parallèles et contrôlée par placebo	EVENITY à 210 mg ou placebo par injection s.-c. 1 fois par mois pendant 12 mois, puis 60 mg de denosumab par injection s.-c. tous les 6 mois, pour une durée de 36 mois	7180 EVENITY : 3589 Placebo : 3591	70,9 (55 et 90)	Femmes
Étude 2 (ARCH)	Étude multicentrique, multinationale, de phase III, à répartition aléatoire et à double insu visant à établir la supériorité comparativement à l'alendronate	EVENITY à 210 mg par injection s.-c. 1 fois par mois ou alendronate par voie orale 1 f.p.s. pendant 12 mois, puis alendronate, pour une durée médiane de 36 mois	4093 EVENITY : 2046 Alendronate : 2047	74,3 (55 et 90)	Femmes

f.p.s. = fois par semaine; s.-c. = sous-cutanée

* Une fois la période de 12 mois à double insu terminée, les femmes des 2 groupes sont passées au denosumab en mode ouvert (60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois) durant 12 mois dans l'étude 1 (FRAME) ou à l'alendronate en mode ouvert dans l'étude 2 (ARCH) sans toutefois avoir été informées du traitement initial reçu.

L'étude 1 (FRAME) était un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de 7180 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 70,9 ans) et dont le score T pour la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale ou du col fémoral était inférieur ou égal à -2,5.

Après la répartition aléatoire, les femmes ont reçu des injections sous-cutanées soit d'EVENITY (N = 3589) ou d'un placebo (N = 3591) 1 fois par mois durant 12 mois, en plus de suppléments quotidiens de 500 à 1000 mg de calcium et de 600 à 800 UI de vitamine D. Une fois cette période de traitement de 12 mois terminée, les femmes des 2 groupes sont passées à un traitement en mode ouvert par inhibiteur de la résorption osseuse (denosumab) durant 12 mois, sans toutefois avoir été informées du traitement initial reçu.

Les coparamètres principaux de l'efficacité étaient la fréquence des nouvelles fractures vertébrales aux 12^e et 24^e mois.

L'étude 2 (ARCH) était un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par l'alendronate mené auprès de 4093 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 74,3 ans) qui obtenaient un score T pour la DMO de la hanche totale ou du col fémoral inférieur ou égal à -2,5 et avaient soit une fracture vertébrale modérée ou grave ou deux

fractures vertébrales légères, ou obtenaient un score T pour la DMO de la hanche totale ou du col fémoral inférieur ou égal à -2,0 et avaient soit deux fractures vertébrales modérées ou graves ou des antécédents récents (c.-à-d. dans les 24 derniers mois) de fracture du fémur proximal.

Après la répartition aléatoire (selon un rapport de 1:1), les femmes ont reçu des injections sous-cutanées d'EVENTITY 1 fois par mois (N = 2046) ou une dose hebdomadaire (70 mg) d'alendronate par voie orale (N = 2047) durant 12 mois, en plus de suppléments quotidiens de 500 à 1000 mg de calcium et de 600 à 800 UI de vitamine D. Une fois cette période de traitement de 12 mois terminée, les femmes des 2 groupes sont passées à un traitement en mode ouvert par l'alendronate, sans toutefois avoir été informées du traitement initial reçu.

Les paramètres principaux de l'efficacité étaient la fréquence des fractures vertébrales sur morphométrie au 24^e mois et le temps écoulé avant la survenue de la première fracture clinique pendant la période d'analyse primaire. La fracture clinique était un paramètre d'évaluation composé des fractures non vertébrales et des fractures vertébrales symptomatiques.

Il s'agissait d'un essai basé sur les événements, et l'analyse primaire a été effectuée lorsque toutes les femmes qui participaient toujours à l'étude ont effectué la visite du 24^e mois et que des événements liés à des fractures cliniques ont été confirmés pour au moins 330 femmes.

15.2 Résultats des études cliniques

15.2.1 Résultats de l'étude clinique 1 (FRAME)

Effet sur les fractures

EVENTITY a significativement réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 12^e mois ($p < 0,001$). En outre, la réduction du risque de fracture s'est maintenue tout au long de la deuxième année chez les femmes qui ont reçu EVENTITY durant la première année avant de passer au denosumab, comparativement aux femmes qui sont passées du placebo au denosumab (24^e mois; $p < 0,001$) (voir le Tableau 4). La fréquence des fractures non vertébrales au 12^e ou au 24^e mois chez les femmes traitées par EVENTITY n'était pas statistiquement significative comparativement aux femmes ayant reçu le placebo.

Tableau 4. Effet d'EVENTITY sur la fréquence et le risque de fracture dans l'étude 1 (FRAME)

	Placebo/ denosumab (N = 3591) n/N1 (%)	EVENTITY/ denosumab (N = 3589) n/N (%)	Réduction du risque absolu (%) (IC à 95 %) ^a	Réduction du risque relatif (%) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> ^b
Nouvelle fracture vertébrale jusqu'au 12^e mois	73/3591 (2,0)	20/3589 (0,6)	1,47 (0,84, 2,09)	72 (49, 85)	< 0,001
Nouvelle fracture vertébrale jusqu'au 24^e mois	125/3591 (3,5)	30/3589 (0,8)	2,67 (1,78, 3,55)	76 (60, 86)	< 0,001

N = Nombre de sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire

^a Les réductions du risque absolu et du risque relatif ont été calculées à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée pour tenir compte de l'âge et de la strate de prévalence des fractures vertébrales.

^b La valeur de *p* est fondée sur un modèle de régression logistique pour les nouvelles fractures vertébrales ajusté pour tenir compte de l'âge et de la strate de prévalence des fractures vertébrales.

Le statut de fracture manquante est attribué par imputation multiple pour les patientes chez qui aucune fracture n'a été observée.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans une analyse de sensibilité menée au 12^e mois, la différence dans l'effet d'EVENTITY et du placebo sur la DMO était de 11,2 % pour la colonne lombaire, de 5,2 % pour la hanche totale et de 4,7 % pour le col du fémur. Au 24^e mois, la différence dans l'effet d'EVENTITY suivi du denosumab et du placebo suivi du denosumab sur la DMO était de 9,4 % pour la colonne lombaire, de 4,6 % pour la hanche totale et de 4,3 % pour le col du fémur.

Après l'arrêt du traitement par EVENTITY, la DMO est revenue à des valeurs très proches des valeurs initiales dans les 12 mois chez les femmes qui n'ont pas reçu de traitement de suivi par inhibiteur de la résorption osseuse.

Histologie et histomorphométrie osseuses

Deux, 12 et/ou 24 mois après le début de l'étude, 154 échantillons au total ont été prélevés lors d'une biopsie osseuse de la crête iliaque effectuée chez 139 femmes. Des prélèvements obtenus par biopsie, 154 (100 %) étaient adéquats pour l'histologie qualitative et 138 (89,6 %) se prêtaient à une évaluation histomorphométrique quantitative complète. Les évaluations histologiques qualitatives pour les femmes traitées par EVENTITY ont révélé un tissu osseux d'architecture et de qualité normales à toutes les évaluations. En outre, elles n'ont mis en évidence aucun signe d'os fibreux, d'anomalie de la minéralisation ou de fibrose médullaire.

Les analyses histomorphométriques des tissus prélevés par biopsie qui ont été réalisées au 2^e et au 12^e mois ont permis de comparer les effets d'EVENTITY et ceux du placebo (groupe EVENTITY : 15 échantillons au 2^e mois et 39 échantillons au 12^e mois; groupe placebo : 14 échantillons au 2^e mois et 31 échantillons au 12^e mois). Après 2 mois de traitement par

EVENTITY, les indices histomorphométriques de la formation osseuse avaient augmenté sur les surfaces de l'os trabéculaire et de l'os endocortical. Ces effets sur la formation osseuse s'accompagnaient d'une diminution des indices de résorption osseuse. Par ailleurs, après 12 mois, tant les indices de la formation osseuse que ceux de la résorption osseuse avaient diminué dans le groupe EVENTITY, tandis que le volume du tissu osseux et l'épaisseur trabéculaire et corticale avaient augmenté.

15.2.2 Résultats de l'étude clinique 2 (ARCH)

Effet sur les fractures

EVENTITY a réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales au 24^e mois (voir le Tableau 5).

Tableau 5. Effet d'EVENTITY sur la fréquence des nouvelles fractures vertébrales dans l'étude 2 (ARCH)

	Alendronate en monothérapie (N = 2047) n/N1 (%)	EVENTITY suivi de l'alendronate (N = 2046) n/N1 (%)	Réduction du risque absolu (%) (IC à 95 %)a	Réduction du risque relatif (%) (IC à 95 %)a	Valeur de p ^b
Nouvelle fracture vertébrale jusqu'au 24^e mois	243/2047 (11,9 %)	127/2046 (6,2 %)	5,79 (3,51, 8,06)	48 (34, 60)	< 0,001

N = Nombre de sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire

- a. Les réductions du risque absolu et du risque relatif ont été calculées à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée pour tenir compte de la strate d'âge, du score T pour la DMO initiale de la hanche totale ($\leq -2,5$, $> -2,5$), et la présence d'une fracture vertébrale grave au départ.
- b. La valeur de p est fondée sur un modèle de régression logistique pour les nouvelles fractures vertébrales ajusté pour tenir compte de la strate d'âge, du score T pour la DMO initiale de la hanche totale, et de la présence d'une fracture vertébrale grave au départ.

Le statut de fracture manquante est attribué par imputation multiple pour les patientes chez qui aucune fracture n'a été observée.

EVENTITY a significativement réduit le risque de fracture clinique jusqu'à la fin de la période d'analyse primaire (voir le Tableau 6). Il s'agissait d'un essai fondé sur les événements, et la durée du suivi variait d'un sujet à l'autre. La durée médiane du suivi pour l'analyse primaire était de 33 mois. Les sujets ayant présenté une fracture non vertébrale comprenaient 83 % des sujets qui avaient présenté une fracture clinique pendant la période d'analyse primaire.

Tableau 6. Effet d'EVENTITY sur le risque de fractures cliniques dans l'étude 2 (ARCH)

	Proportion de femmes présentant une fracture (%) ^a		Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ^c	Valeur de <i>p</i> ^c
	Alendronate en monothérapie (N = 2047)	EVENTITY suivi de l'alendronate (N = 2046)		
Fracture clinique pendant la période d'analyse primaire^b	13,0 %	9,7 %	0,73 (0,61, 0,88)	< 0,001

N = Nombre de sujets ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire

- a. % = nombre de sujets ayant présenté une fracture pendant la période d'analyse primaire/N*100 %; la durée du suivi variait d'un sujet à l'autre.
- b. La période d'analyse primaire a pris fin lorsque des événements liés à une fracture clinique ont été confirmés pour au moins 330 sujets, et que tous les sujets ont effectué la visite du 24^e mois. La durée médiane (min., max.) du suivi pour la période d'analyse primaire était de 33,0 mois (0; 56).
- c. Le rapport des risques instantanés et la valeur de *p* sont fondés sur un modèle des risques proportionnels de Cox ajusté pour tenir compte de la strate d'âge, du score T pour la DMO initiale de la hanche totale, et de la présence d'une fracture vertébrale grave au départ.

Le traitement par EVENTITY suivi de l'alendronate a également réduit de manière significative le risque de fracture non vertébrale pendant toute la période d'analyse primaire (suivi médian de 33 mois), avec un rapport des risques instantanés de 0,81 (IC à 95 % : 0,66, 0,99; *p* = 0,04) comparativement à l'alendronate en monothérapie.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

EVENTITY a significativement augmenté la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche totale et du col fémoral comparativement à l'alendronate au mois 12. Les différences entre les traitements pour la DMO étaient comme suit : 7,4 % à la colonne lombaire, 2,9 % à la hanche totale et 2,8 % au col du fémur.

Après 12 mois de traitement par EVENTITY suivis de 12 mois de traitement par l'alendronate, la DMO était significativement plus élevée comparativement à l'alendronate en monothérapie. La hausse de la DMO notée avec EVENTITY par rapport à l'alendronate au mois 12 s'est maintenue jusqu'au mois 24. Les différences entre les traitements pour la DMO au mois 24 étaient comme suit : 6,8 % à la colonne lombaire, 3,2 % à la hanche totale et 3,2 % au col du fémur.

15.3 Traitement de l'ostéoporose chez des femmes qui ont fait la transition à partir d'un bisphosphonate (étude 3 – STRUCTURE)

Une étude en mode ouvert a été menée auprès de femmes ménopausées âgées de 56 à 90 ans (âge moyen : 71 ans) exposées à un risque élevé de fracture. De ce groupe, 99,5 % des patientes avaient reçu un traitement par l'alendronate au cours de l'année précédente, et toutes les patientes avaient reçu des bisphosphonates au cours des 3 années précédentes (l'alendronate dans 90,4 % des cas). Cette étude a évalué l'innocuité du médicament et les changements relatifs à la DMO durant 12 mois de traitement par EVENTITY comparativement à 12 mois de traitement par la tériparatide. Chez les patientes traitées par EVENTITY (*n* = 218) au mois 12, le traitement avait augmenté la DMO par rapport au départ de 9,8 % pour la colonne lombaire, de 2,9 % pour la hanche totale, et de 3,2 % pour le col du fémur. La fréquence des fractures n'a pas été évaluée dans cette étude.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucun effet indésirable n'a été constaté chez des rats et des singes après l'administration de 26 injections sous-cutanées hebdomadaires de romosozumab à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, ce qui correspond respectivement à une exposition générale de 38 et de 93 fois l'exposition générale observée chez l'humain après l'administration sous-cutanée d'une dose mensuelle de 210 mg d'EVENTY (selon la comparaison de l'ASC).

Au cours d'études sur l'innocuité pour le tissu osseux, des rates et des guenons ayant subi une ovariectomie ont reçu durant un maximum de 12 mois des doses hebdomadaires de romosozumab ayant produit des expositions correspondant à 1 à 22 fois l'exposition générale chez l'humain après l'administration de doses mensuelles de 210 mg, selon la comparaison de l'ASC. Le romosozumab a augmenté la masse osseuse et amélioré la microarchitecture de l'os spongieux et la géométrie de l'os cortical par une augmentation de la formation osseuse sur les surfaces périostale, endocorticale et trabéculaire, et par la diminution de la résorption osseuse sur les surfaces trabéculaire et endocorticale. Les hausses de la masse osseuse étaient corrélées de manière significative à une résistance osseuse accrue. Chez la rate et la guenon, la qualité du tissu osseux s'est maintenue à tous les endroits du squelette à des doses allant de 1 à 22 fois l'exposition chez l'humain, et s'est légèrement améliorée dans les vertèbres à une exposition allant de 19 à 22 fois l'exposition chez l'humain. Il n'y avait aucun signe d'anomalie de la minéralisation, d'accumulation de tissu ostéoïde ou d'os fibreux.

Carcinogénicité

Dans le cadre d'une étude sur la carcinogénicité, des doses hebdomadaires de 3, 10 ou 50 mg/kg de romosozumab ont été administrées par injection sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley, mâles et femelles, à partir de l'âge de 8 semaines et jusqu'à l'âge de 98 semaines. Ces doses ont donné lieu à une exposition générale correspondant à jusqu'à 19 fois l'exposition générale mesurée chez l'humain après l'administration mensuelle de 210 mg d'EVENTY par voie sous-cutanée (selon la comparaison de l'ASC). Le romosozumab a été associé à une augmentation de la masse osseuse dépendante de la dose accompagnée d'un épaississement de l'os trabéculaire et de l'os cortical à toutes les doses. Le romosozumab n'a eu aucun effet sur la mortalité et n'a pas entraîné une augmentation significative de la fréquence des tumeurs chez les rats mâles ou femelles.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée avec le romosozumab.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Les effets du romosozumab sur la reproduction et le développement ont été évalués chez le rat dans une étude préliminaire et définitive sur le développement embryo-fœtal, une étude portant sur les effets tant sur la fertilité que sur le développement, et une étude sur le développement prénatal et postnatal.

L'administration hebdomadaire de romosozumab à des rates gravides pendant la période d'organogenèse à des expositions supérieures à 32 fois l'exposition clinique a produit des anomalies squelettiques chez les petits. L'administration de romosozumab à des rates avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la période de lactation a produit des diminutions minimales à légères de la densité minérale osseuse du fémur et/ou de la circonférence corticale chez les petits à une exposition correspondant à 1,5 à 56 fois l'exposition prévue chez l'humain.

Des malformations squelettiques, y compris de la syndactylie et de la polydactylie, ont été notées chez 1 portée sur 75 dans l'ensemble des études sur la toxicité liée à la reproduction chez le rat, dans la portée d'une rate ayant reçu des doses hebdomadaires de 300 mg/kg de romosozumab par voie sous-cutanée (équivalent à au moins 32 fois l'exposition clinique observée chez l'humain après l'administration d'une dose mensuelle de 210 mg par voie sous-cutanée, selon la comparaison de l'ASC).

Chez les petits de rates ayant reçu des doses hebdomadaires de romosozumab de 6 semaines avant la cohabitation jusqu'à la fin de la période d'accouplement et de lactation, on a noté une légère diminution des circonférences périostale et endocorticale du fémur aux doses de 10, 60, et 300 mg/kg (équivalent à 1,5, 19 et 56 fois l'exposition clinique obtenue après administration mensuelle par voie sous-cutanée de 210 mg, selon la comparaison de l'ASC). L'épaisseur de l'os cortical s'est accrue à la dose de 300 mg/kg (équivalent à 56 fois l'exposition clinique prévue). La densité minérale osseuse dans la région métaphysaire du fémur était légèrement réduite aux doses de 60 et de 300 mg/kg (équivalent à 19 et 56 fois l'exposition clinique prévue).

On n'a observé aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses de romosozumab pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg administrées par voie sous-cutanée (jusqu'à 56 fois l'exposition générale observée chez les humains après l'administration d'une dose mensuelle de 210 mg d'EVENTY par voie sous-cutanée, selon la comparaison de l'ASC). Aucun effet n'a été signalé sur les organes reproducteurs de rats et de macaques de Buffon qui ont reçu par voie sous-cutanée pendant 6 mois des doses hebdomadaires de romosozumab pouvant atteindre 100 mg/kg (expositions correspondant respectivement jusqu'à 38 et 93 fois l'exposition générale observée chez l'humain après l'administration de doses mensuelles de 210 mg par voie sous-cutanée, selon la comparaison de l'ASC).

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

EVENTITY^{MC}

Se prononce é-vè-ni-ti

romosozumab pour injection

Seringue préremplie à usage unique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EVENTITY** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EVENTITY** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral et de décès des suites de problèmes cardiaques ou vasculaires

- **EVENTITY** peut accroître le risque de crise cardiaque (infarctus du myocarde), d'accident vasculaire cérébral et de décès des suites de problèmes cardiaques ou vasculaires. Le risque est accru chez les patients qui ont déjà fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ou qui ont déjà eu d'autres types de problèmes cardiaques ou vasculaires. Il n'est pas recommandé de prendre **EVENTITY** si vous avez déjà fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Si vous avez des problèmes cardiaques ou vasculaires, communiquez avec votre professionnel de la santé afin de discuter des avantages et des risques associés à l'utilisation d'**EVENTITY**.
- Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé ou obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des signes ou des symptômes de crise cardiaque, comme une douleur ou une oppression à la poitrine, un essoufflement, une sensation de tête légère ou des étourdissements, pendant le traitement par **EVENTITY**.
- Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé ou obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez des signes ou des symptômes d'accident vasculaire cérébral, comme des maux de tête, un engourdissement ou une faiblesse du visage, des bras ou des jambes, des difficultés à parler, des changements affectant la vision ou des pertes d'équilibre, pendant le traitement par **EVENTITY**.

Pourquoi utilise-t-on **EVENTITY?**

EVENTITY contient du romosozumab, un médicament qui aide à bâtir les os et à les rendre plus résistants, ce qui réduit le risque de fracture. **EVENTITY** est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui courent un risque élevé de fracture (os cassé).

L'ostéoporose, une maladie qui rend les os minces et fragiles, est particulièrement fréquente chez les femmes ménopausées. Si bien des femmes atteintes d'ostéoporose n'ont aucun symptôme, elles risquent tout de même de subir une fracture parce que l'ostéoporose affaiblit leurs os.

Comment EVENITY agit-il?

EVENITY agit différemment des autres médicaments contre l'ostéoporose. EVENITY inhibe une protéine appelée sclérostine. En se liant à la sclérostine et en l'empêchant d'agir, EVENITY agit sur deux fronts : il favorise la formation de tissu osseux, en plus de réduire la destruction des os. Ce double mode d'action a pour effet de rendre vos os plus résistants, d'améliorer votre masse osseuse et de réduire le risque de fracture.

Quels sont les ingrédients d'EVENITY?

L'ingrédient médicamenteux est le romosozumab.

Les ingrédients non médicamenteux sont l'acétate, le calcium, le polysorbate 20, l'hydroxyde de sodium, le saccharose, et l'eau pour injection.

EVENITY est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Chaque seringue préremplie de 1,17 mL contient 105 mg de romosozumab (90 mg/mL). Chaque emballage contient 2 seringues préremplies à usage unique.

EVENITY ne doit pas être utilisé si :

- vous avez un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie). Votre professionnel de la santé pourra vous dire si votre taux de calcium est trop bas.
- vous êtes allergique à EVENITY ou à n'importe lequel des autres ingrédients de ce produit (ils sont énumérés dans la section **Quels sont les ingrédients d'EVENITY?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EVENITY, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'autres problèmes cardiaques ou vasculaires.
- vous avez un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie).
- vous avez des problèmes de rein ou vous êtes sous dialyse.
- vous avez des problèmes avec vos dents ou vos gencives ou vous devez bientôt recevoir des traitements dentaires ou subir une intervention chirurgicale dentaire.

Autres mises en garde à connaître :

EVENITY peut abaisser le taux de calcium dans le sang (hypocalcémie). Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire du calcium et de la vitamine D pour empêcher une baisse de votre taux de calcium dans le sang pendant que vous prenez EVENITY. Prenez le calcium et la vitamine D selon les recommandations de votre professionnel de la santé. Si vous constatez n'importe lequel des symptômes suivants, dites-le à votre professionnel de la santé :

- spasmes, soubresauts ou crampes musculaires; engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils, ou encore autour de la bouche.

Des réactions allergiques graves peuvent se produire chez les personnes qui prennent EVENITY. Communiquez avec votre professionnel de la santé ou obtenez immédiatement des soins médicaux si vous avez un symptôme de réaction allergique :

- éruption cutanée, urticaire et enflure touchant généralement le visage, les lèvres, la bouche, la langue ou la gorge et pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer.

Des problèmes graves aux os de la mâchoire (ostéonécrose) peuvent survenir pendant un traitement par EVENITY. Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller de consulter un dentiste avant de commencer à prendre EVENITY. Prenez bien soin de vos dents et de vos gencives pendant un traitement par EVENITY. Communiquez avec votre professionnel de la santé et votre dentiste sans tarder si vous avez :

- un problème dentaire ou un autre problème dans la bouche, par exemple une dent branlante, une douleur ou une enflure, une plaie qui ne guérit pas ou un écoulement.

Des fractures inhabituelles de l'os de la cuisse peuvent survenir pendant un traitement par EVENITY. Avisez votre médecin si vous présentez le symptôme suivant :

- une douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse

Enfants et adolescents

L'utilisation d'EVENITY chez les enfants et les adolescents n'a pas fait l'objet d'études.

Femmes enceintes ou qui allaitent

EVENITY n'a pas été évalué chez la femme enceinte et n'est pas destiné aux femmes enceintes. Il n'a pas été établi si EVENITY pouvait avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître; cela dit, l'administration d'EVENITY à des animaux en gestation a entraîné des lésions à leurs petits. Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir, informez-en votre professionnel de la santé.

Il n'a pas été établi si EVENITY passe ou non dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, informez-en votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et les médicaments en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Comment faut-il prendre EVENITY?

EVENITY est administré 1 fois par mois. EVENITY est injecté sous la peau (injection sous-cutanée) par une personne qui a reçu une formation pour le faire.

Durant le traitement par EVENITY, vous devez prendre des suppléments de calcium et de vitamine D selon les recommandations de votre professionnel de la santé.

Pour toute autre question sur l'emploi d'EVENITY, veuillez vous adresser à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose habituelle d'EVENITY est de 210 mg 1 fois par mois.

EVENITY est administré en 2 injections sous-cutanées 1 fois par mois, et le traitement dure 12 mois.

Surdosage

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage d'EVENTITY.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'EVENTITY, veuillez communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

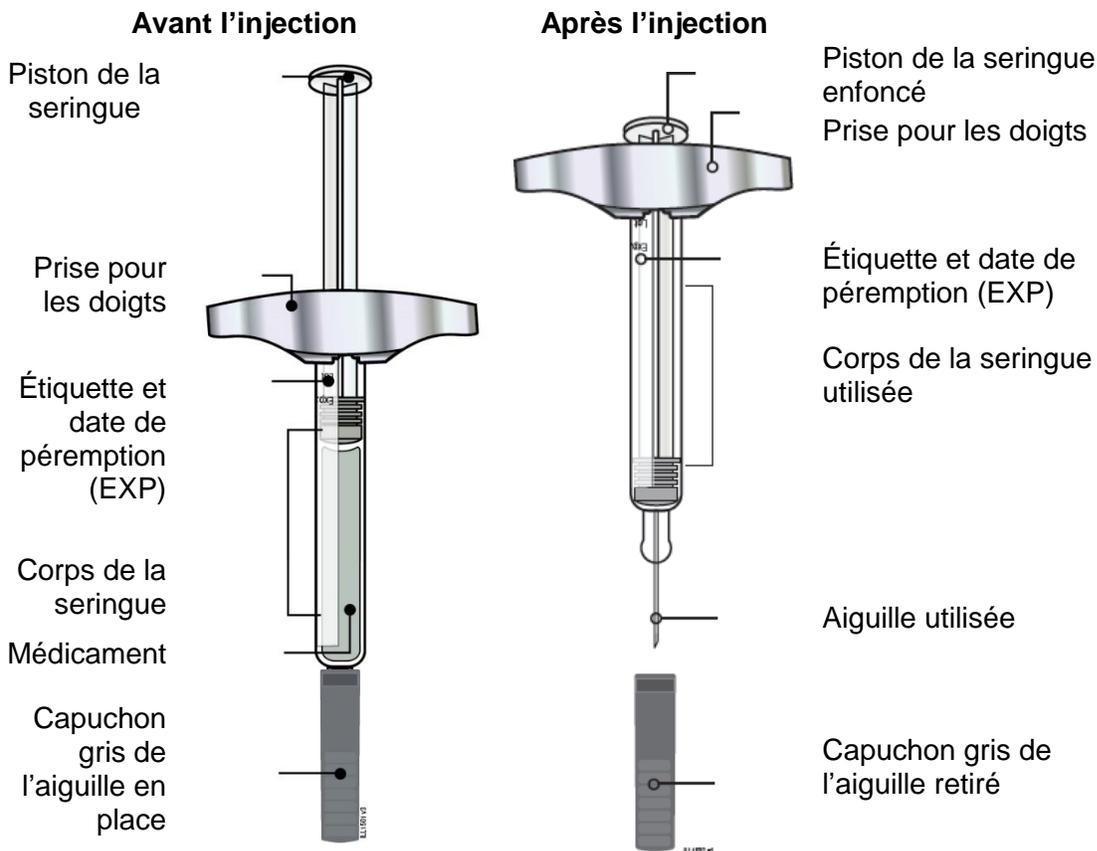
Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose d'EVENTITY, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible pour planifier la prochaine dose. Par la suite, les injections doivent être effectuées chaque mois à compter de la date de la dernière injection.

Seringue préremplie à usage unique EVENTITY :

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection d'EVENTITY au moyen d'une seringue préremplie à usage unique.

Diagramme des pièces



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur

Important

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une seringue préremplie EVENITY.

Utilisez les 2 seringues contenues dans l'emballage pour obtenir une dose complète.

Comment conserver la seringue préremplie EVENITY

- Conservez la seringue hors de la portée des enfants.
- Conservez la seringue dans son emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière et la seringue d'un bris physique.
- La seringue doit être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 °C.
- Au besoin, la seringue peut être conservée dans son emballage d'origine à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) durant une période ne dépassant pas 30 jours. Après 30 jours à la température ambiante, jetez la seringue EVENITY dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.
- **Ne conservez pas** la seringue dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes, par exemple, dans le compartiment à gants ou le coffre de votre véhicule.
- **Ne congelez pas** la seringue.

Comment utiliser la seringue préremplie EVENITY

- EVENITY doit être administré par une personne qui a reçu une formation sur l'administration du produit.
- **N'utilisez pas** la seringue après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- **N'agitez pas** la seringue.
- **Ne retirez pas** le capuchon gris de l'aiguille fixée à la seringue avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne congelez pas** la seringue et n'en utilisez pas une qui a été congelée.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle a été échappée sur une surface dure. Une partie de la seringue pourrait être endommagée même si le bris n'est pas visible. Utilisez une nouvelle seringue.
- La seringue ne contient pas de caoutchouc naturel fabriqué à partir de latex.

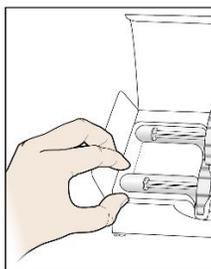
1^{re} étape : Préparer le médicament



Lire avant de faire l'injection.

- Pour administrer une dose complète, injectez le contenu de **2** seringues de 105 mg chacune, l'une après l'autre.

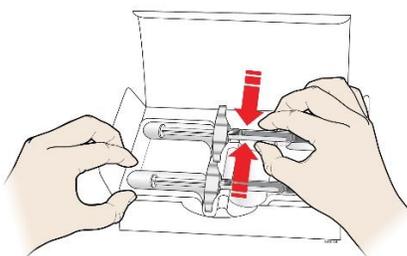
A. Retirez 2 seringues de l'emballage.



Placez un doigt ou le pouce sur le bord de la barquette pour l'immobiliser pendant que vous retirez chaque seringue.

Prenez le corps de la seringue entre vos doigts pour retirer la seringue de la barquette.

Saisir ici



Par mesure de sécurité :

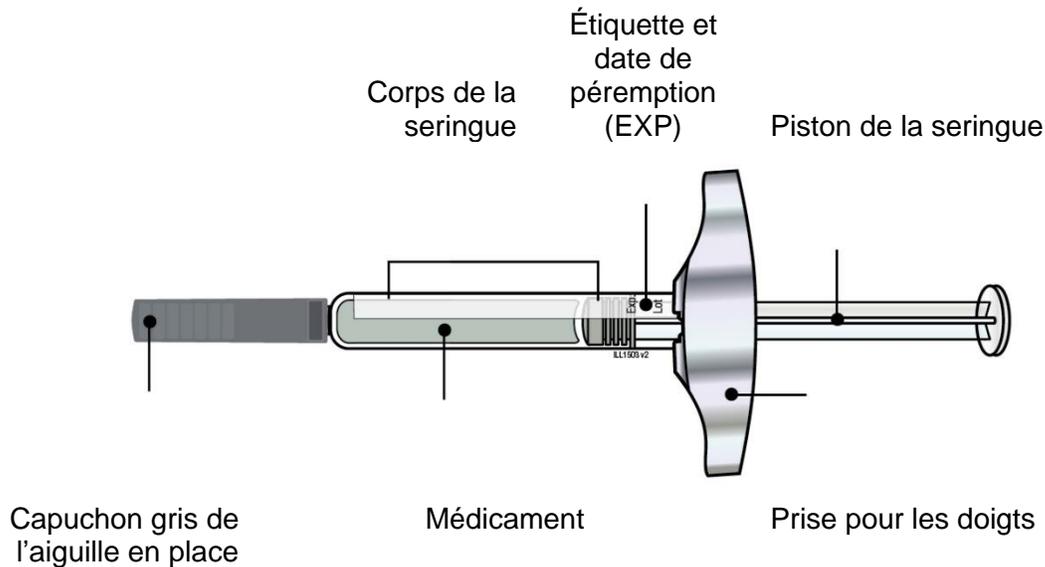
- **Ne** prenez **pas** la seringue par le piston.
- **Ne** prenez **pas** la seringue par le capuchon gris de l'aiguille.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon gris de l'aiguille fixée à la seringue avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne** retirez **pas** la prise pour les doigts, car elle fait partie de la seringue.

Laissez les 2 seringues à la température ambiante durant au moins 30 minutes avant l'injection pour le confort du patient.

- **Ne** remettez **pas** les seringues au réfrigérateur une fois qu'elles ont atteint la température ambiante.
- **N'**essayez **pas** de réchauffer les seringues à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'**exposez **pas** les seringues aux rayons directs du soleil.
- **N'**agitez **pas** les seringues.

Important : Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.

B. Examinez chaque seringue.



Tenez toujours la seringue par le corps de la seringue.

Vérifiez que le médicament contenu dans chaque seringue est limpide et incolore à jaunâtre.

- **N'utilisez pas** la seringue si le médicament est trouble, a changé de couleur ou contient des particules.
- **N'utilisez pas** la seringue si n'importe quelle partie de la seringue semble craquée ou endommagée.
- **N'utilisez pas** la seringue si le capuchon gris de l'aiguille est manquant ou s'il n'est pas fixé solidement.
- **N'utilisez pas** la seringue si la date de péremption sur l'étiquette est passée.

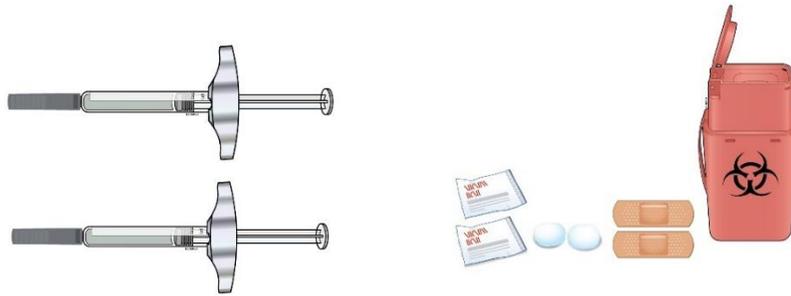
Dans tous les cas, utilisez une nouvelle seringue et communiquez avec le Service d'information médicale d'Amgen en composant le 1-866-502-6436.

C. Rassemblez tout le matériel nécessaire aux injections.

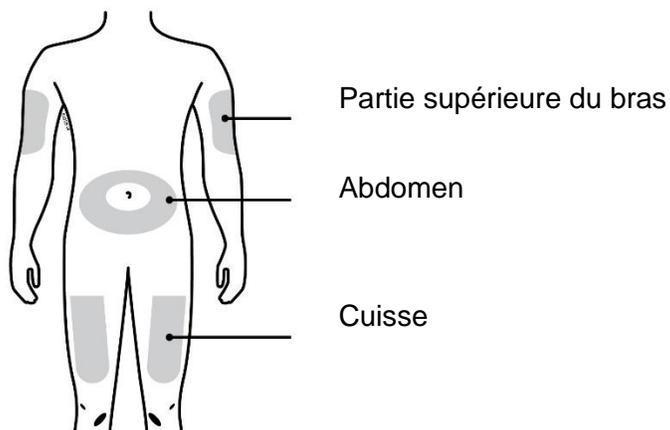
Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- 2 seringues,
- 2 tampons d'alcool,
- 2 tampons d'ouate ou 2 compresses de gaze,
- 2 pansements adhésifs et
- un contenant pour jeter les objets pointus et tranchants.

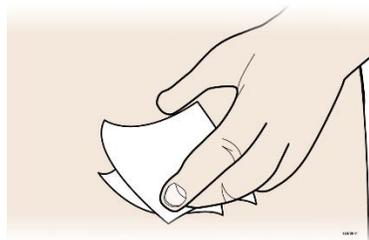


D. Préparez et nettoyez 2 points d'injection, un pour chacune des injections.



Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

- la cuisse;
- l'abdomen, sauf dans un rayon de 5 centimètres (2 pouces) autour du nombril;
- la partie supérieure externe du bras.



Nettoyez les points d'injection à l'aide des tampons imbibés d'alcool.

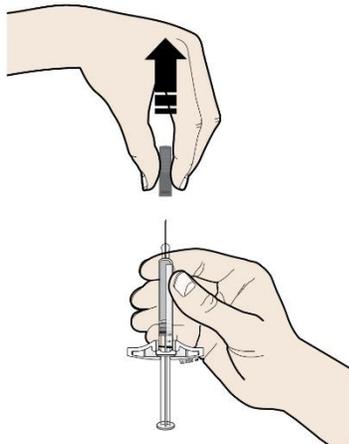
Laissez sécher la peau.

- **Ne** retouchez **pas** aux points d'injection avant de faire l'injection.
- Changez d'endroit chaque fois que vous faites une injection. Si vous souhaitez faire l'injection au même endroit, assurez-vous de ne pas la faire exactement au même point d'injection que la dernière fois.
- **Ne** faites **pas** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »).

- Évitez d'injecter le médicament directement dans une lésion ou une zone de peau surélevée, épaissie, rouge ou écaillée. Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

2^e étape : Se préparer à l'injection

- E. Prenez la première seringue. Quand vous êtes prêt à injecter le médicament, retirez le capuchon gris de l'aiguille en tirant dessus en ligne droite et en l'éloignant de votre corps.

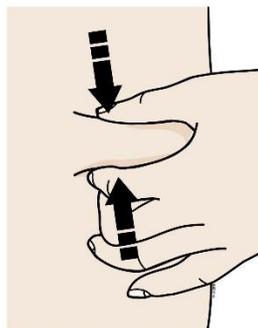


Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille; cela est normal.

- **Ne tordez pas** et **ne pliez pas** le capuchon gris de l'aiguille.
- **Ne remettez pas** le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue.
- **Ne retirez pas** le capuchon gris de l'aiguille fixée à la seringue avant d'être prêt à faire l'injection.

Important : Jetez le capuchon de l'aiguille dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

- F. Pincez la peau au point d'injection pour créer une surface ferme.

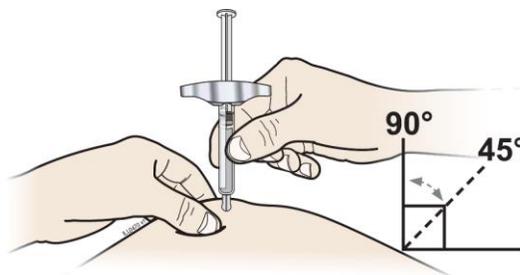


Pincez fermement la peau entre le pouce et les autres doigts pour créer un repli d'environ 5 cm (2 po) de large.

Important : Gardez la peau pincée pendant l'injection.

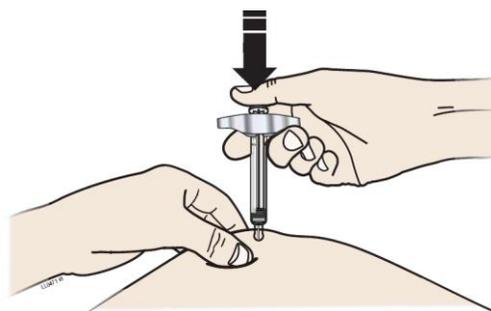
3^e étape : Faire l'injection

- G.** Gardez la peau pincée. Après avoir retiré le capuchon gris de l'aiguille, enfoncez l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.

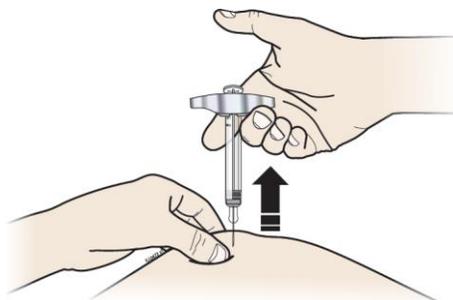


Pendant l'insertion de l'aiguille, **ne placez pas** vos doigts sur le piston de la seringue.

- H.** En exerçant une pression lente et constante sur le piston, enfoncez complètement le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.



- I.** Quand vous avez terminé, enlevez votre pouce du piston et retirez doucement l'aiguille de la peau.



Remarque : Une fois l'aiguille retirée de la peau, le corps de la seringue devrait être vide.

Important : S'il semble rester du médicament dans le corps de la seringue, cela signifie que vous n'avez pas donné l'injection complète.

4^e étape : Après l'injection

J. Jetez la seringue utilisée et le capuchon gris.



Placez la seringue utilisée dans le contenant pour objets pointus ou tranchants immédiatement après l'utilisation. **Ne jetez pas** les seringues dans les ordures ménagères.

Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus ou tranchants, vous pouvez employer un autre contenant qui répond aux critères suivants :

- fait de plastique ultrarésistant;
- se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté et résistant aux perforations pour empêcher les objets pointus ou tranchants de s'en échapper;
- reste debout et stable pendant l'emploi;
- est étanche et
- est correctement étiqueté pour avertir qu'il contient des déchets dangereux.

Lorsque le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, vous devez vous conformer aux exigences locales concernant la manière appropriée de se débarrasser d'un tel contenant. Il pourrait y avoir des lois provinciales ou locales régissant la manière de jeter les aiguilles et les seringues usagées.

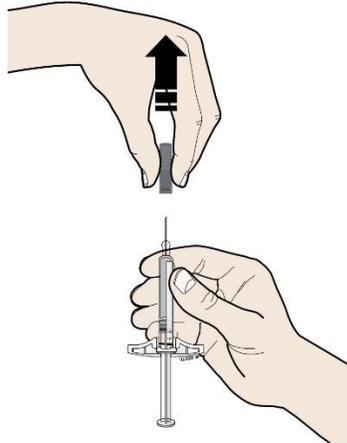
- **Ne réutilisez pas** une seringue déjà utilisée.
- **Ne recyclez pas** les seringues ni le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

Important : Conservez toujours le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la portée des enfants.

K. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. **Ne frottez pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

- L. Répétez toutes les étapes de la préparation et de l'injection avec la deuxième seringue afin d'injecter la dose complète.



Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EVENITY?

Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne constituent pas tous les effets secondaires possibles d'EVENITY. Si vous avez un effet secondaire, y compris un effet qui ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions ci-dessus.

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

Les effets secondaires possibles d'EVENITY comprennent :

- Rhume banal (infection virale des voies respiratoires supérieures)
- Douleur dans une articulation (arthralgie)
- Douleur au dos
- Douleur et rougeur à l'endroit où EVENITY a été injecté

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement en cas d'effet secondaire grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT^a (≥ 1 %, de 1 à 10 % des patients) Réaction allergique (hypersensibilité)		√	√
PEU FRÉQUENT^a (≥ 0,1 %, < 1 % des patients) Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) Crise cardiaque (infarctus du myocarde) ^b Accident vasculaire cérébral (AVC) ^b		√ √ √	√ √ √
RARE^a (≥ 0,01 %, < 0,1 % des patients) Lésion dans la bouche touchant les gencives ou les os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire) ^b Fracture inhabituelle de l'os de la cuisse (fracture atypique du fémur) ^b		√ √	√ √

^a Fréquence notée, peu importe la gravité

^b Cas confirmés

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la [déclarations des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonnez au numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

- Conservez le produit au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, dans son emballage d'origine.
- Une fois retiré du réfrigérateur, EVENITY doit être entreposé dans son emballage d'origine à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C et être utilisé dans les 30 jours.
- Conservez EVENITY à l'abri de la lumière directe et n'exposez pas les seringues à une température supérieure à 25 °C.
- Ne congelez pas les seringues.
- Ne conservez pas EVENITY dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes.
- N'agitez pas les seringues.
- Gardez EVENITY hors de la portée des enfants.
- Toute portion inutilisée du produit et tout déchet doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

Pour en savoir plus sur EVENITY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés au patient. Vous pouvez l'obtenir sur [le site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), en consultant le site Web du fabricant (www.amgen.ca) ou en téléphonant au 1-866-50-AMGEN (1-866-502-6436).

Ce feuillet a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 17 juin 2019