Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]DENOZA[MC]

Denosumab injection

Solution pour injection sous-cutanée à 60 mg / 1 mL
Seringue préremplie

Norme reconnue

Inhibiteur du ligand du RANK (Régulateur du métabolisme osseux)

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)M9L 1T9

Date d'approbation :
2026-03-11

Numéro de contrôle : 289109

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiqués.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 6

1.2 Gériatrie 6

2 Contre-indications 6

4 Posologie et administration 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.2.1 Arrêt du traitement 7

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 Surdose 8

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 9

Généralités 9

Cancérogenèse et génotoxicité 9

Système endocrinien et métabolisme 9

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique 10

Système immunitaire 10

Surveillance et tests de laboratoire 11

Appareil musculosquelettique 11

Fonction rénale 12

Appareil cutané 13

7.1 Populations particulières 13
7.1.1 Grossesse 13
7.1.2 Allaitement 14
7.1.3 Enfants et adolescents 14
7.1.4 Personnes âgées 15
8 Effets indésirables 16
8.1 Aperçu des effets indésirables 16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) 50
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 54
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 54
9 Interaction médicamenteuses 55
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 55
9.3 Interactions médicament-comportement 55
9.4 Interactions médicament-médicament 56
9.5 Interactions médicament-aliment 56
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 56
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 56
10 Pharmacologie clinique 56
10.1 Mode d'action 56
10.2 Pharmacodynamie 57
10.3 Pharmacocinétique 57
10.4 Immunogénicité 60
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 60
Partie 2 : Renseignements scientifiques 62
13 Renseignements pharmaceutiques 62
14 Études cliniques 62
14.1 Études cliniques par indication 62
Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées 62
Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures 67

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique et qui sont à risque élevé de fractures 68

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes qui reçoivent un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein non métastatique, qui ont une faible masse osseuse et qui sont à risque élevé de fractures ... 70

Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes à risque élevé de fractures 70

15 Micobiologie 72

16 Toxicologie non clinique 72

17 Monographies de référence 82

Renseignements destinés aux patient·e·s 83

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

DENOZA[MC] (denosumab injection) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Prolia[MD] (denosumab injection). Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été approuvé en raison de la démonstration de similarité à une version précédemment approuvée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

1 Indications

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre DENOZA et le médicament biologique de référence PROLIA[MD].

DENOZA[MC] (denosumab injection) est indiqué :

- **Ostéoporose postménopausique**

  Dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés. Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, DENOZA réduit l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche (voir la section 14 Études cliniques).

- **Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures**

  Comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, ce dernier étant défini par des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés (voir la section 14 Études cliniques).

- **Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique et qui sont à risque élevé de fractures**

  Comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique et qui sont à risque élevé de fractures (voir la section 14 Études cliniques).

- **Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes recevant un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein non métastatique**

  Comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique qui reçoivent un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant, qui ont une faible masse osseuse et qui sont à risque élevé de fractures (voir la section 14 Études cliniques).

- **Traitement visant à accroître la masse osseuse dans le cadre du traitement et de la**

prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures

- Comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes et les hommes qui sont à risque élevé de fractures en raison d'une corticothérapie continue par voie générale (voir la section 14 Études cliniques).
- Comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures qui commencent ou qui ont commencé récemment une corticothérapie de longue durée (voir la section 14 Études cliniques).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du denosumab chez les enfants n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez ces patients (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La majorité des patientes traitées par le denosumab dans l'essai clinique sur l'ostéoporose postménopausique (OPM) étaient âgées de 65 ans ou plus (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Personnes âgées).

- Dans l'étude réalisée chez des hommes atteints d'ostéoporose, 133 patients (55 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 39 patients (16 %) étaient âgés de 75 ans ou plus.
- Dans l'essai clinique mené chez des hommes ayant une perte osseuse associée à un traitement antiandrogénique contre un cancer de la prostate non métastatique, 1 364 patients (93 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.
- Par ailleurs, dans un essai clinique mené chez des femmes ayant une perte osseuse associée à la prise d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant du cancer du sein, 76 patientes (30 %) étaient âgées de 65 ans ou plus.
- Enfin, lors d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'ostéoporose cortisonique, 355 patients (44,7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.

2 Contre-indications

- DENOZA est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament ou à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement. Des réactions anaphylactiques ont été signalées (voir les sections 7 Mises en garde et précautions, Hypersensibilité et 8 Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation).
- Hypocalcémie (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie)

- Femmes enceintes ou femmes qui essaient de devenir enceintes. L'administration de DENOZA à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. Chez les femmes aptes à procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement par DENOZA. L'exposition de macaques de Buffon au denosumab *in utero* a causé des augmentations des pertes fœtales, de la mortinatalité et de la mortalité postnatale ainsi que l'absence de ganglions lymphatiques, une croissance anormale des os et un retard de la croissance néonatale. Si le médicament est pris pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par ce médicament, il faut informer la patiente des dangers potentiels pour le fœtus (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Grossesse).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

DENOZA est conçu pour être utilisé sous les conseils et la supervision de médecins qui se sont complètement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de DENOZA. Après une formation initiale sur la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes DENOZA si un médecin estime que cette mesure est appropriée et lorsqu'un suivi médical est assuré au besoin. Les patients doivent être informés que des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées après une injection de denosumab.

Il est essentiel d'écarter toute possibilité de grossesse avant l'administration de DENOZA. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes aptes à procréer avant le début du traitement par DENOZA. D'après les études menées sur des animaux, le denosumab peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir les sections 2 Contre-indications, 7 Mises en garde et précautions et 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie générale).

Les patients doivent recevoir des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D aux doses recommandées[a].

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de DENOZA chez les enfants (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Populations particulières, Enfants et adolescents).

La posologie recommandée de DENOZA (denosumab) est une injection s.-c. de 60 mg, 1 fois tous les 6 mois.

4.2.1 Arrêt du traitement

Fractures vertébrales multiples après l'arrêt du traitement par DENOZA

Des fractures vertébrales multiples peuvent survenir après l'arrêt du traitement par DENOZA,

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

surtout chez les patients ayant des antécédents de fracture vertébrale.

Il faut conseiller aux patients de ne pas interrompre le traitement par DENOZA sans avoir d'abord obtenu l'avis de leur médecin. Il faut procéder à l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patient avant l'arrêt du traitement par DENOZA. Si le traitement par DENOZA est arrêté, envisager d'y substituer un autre inhibiteur de la résorption osseuse.

4.4 Administration

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

La seringue préremplie n'est pas faite de latex de caoutchouc naturel.

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

Avant l'administration, il est possible de laisser DENOZA atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son contenant original. Cela prend généralement 30 minutes.

Administrer DENOZA par injection s.-c. dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. L'administration de la dose suivante doit être prévue 6 mois après la date de l'injection précédente.

5 Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution pour injection / 60 mg de denosumab dans 1 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique	Acide acétique, eau pour injection (USP), hydroxyde de sodium, polysorbate 20 et sorbitol.

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

DENOZA est offert dans une seringue préremplie à usage unique munie d'un dispositif de protection. La seringue préremplie n'est pas faite de latex de caoutchouc naturel.

Chaque seringue préremplie à usage unique de 1,0 mL de DENOZA contient 60 mg de denosumab dans une solution de 46,0 mg (4,6%) sorbitol, 1,1 mg (18 nM) d'acide acétique et de 0,1 mg (0,01%) polysorbate 20 dans de l'eau pour injection (USP), ajustée à un pH de 5,2 avec de l'hydroxyde de sodium.

DENOZA est présenté dans un emballage contenant une seringue préremplie.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D est important chez tous les patients.

Les patients traités par DENOZA ne doivent pas recevoir un traitement concomitant par d'autres médicaments contenant du denosumab.

Cancérogenèse et génotoxicité

Affections malignes

Voir la section 8 Effets indésirables, Effets indésirables observés au cours des études cliniques.

Système endocrinien et métabolisme

Hypercalcémie chez les enfants présentant une ostéogenèse imparfaite

DENOZA n'est pas indiqué chez les enfants.

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'hypercalcémie ont été signalés chez des enfants présentant une ostéogenèse imparfaite traités par le denosumab. L'hospitalisation a été nécessaire dans certains cas (voir la section Populations particulières, Enfants et adolescents).

Hypocalcémie

Il faut corriger l'hypocalcémie par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par DENOZA. Les autres troubles touchant le métabolisme des minéraux (p. ex. carence en vitamine D) doivent être traités.

Une surveillance clinique de la concentration de calcium est recommandée avant chaque dose et, chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie dans les 2 semaines suivant la dose initiale (voir la section Surveillance et examens de laboratoire).

On conseille aux patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie, tel qu'une paresthésie, des spasmes musculaires, des soubresauts et des crampes musculaires (voir la section 8 Effets indésirables, Hypocalcémie). Il faut vérifier la calcémie de tout patient qui présente des symptômes possibles d'hypocalcémie pendant le traitement.

Après la commercialisation du médicament, des cas d'hypocalcémie grave symptomatique

(entraînant une hospitalisation, menaçant le pronostic vital ou mortels) ont été signalés, en particulier chez des patients présentant une atteinte rénale grave, traités par dialyse ou recevant d'autres agents réduisant le taux de calcium (voir la section 8 Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation, Hypocalcémie grave). Même si la plupart des cas sont survenus au cours des premières semaines suivant le début du traitement, cet effet peut aussi se manifester plus tardivement. Les manifestations cliniques de l'hypocalcémie grave symptomatique comprenaient un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et une altération de l'état mental.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité d'importance clinique, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées lors de la prise de denosumab. Les symptômes ont été, entre autres, une hypotension, une dyspnée, un serrement dans la gorge, un œdème de la face et des voies respiratoires supérieures, un prurit et une urticaire.

En cas de réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique d'importance clinique, il faut instaurer immédiatement le traitement approprié et cesser toute prise de DENOZA (voir les sections 2 Contre-indications et 8 Effets indésirables).

Infections

Au cours d'un essai clinique de 3 ans chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des infections graves ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe traité par le denosumab (4,1 %) que dans le groupe placebo (3,4 %). Des infections cutanées ayant entraîné une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment dans le groupe denosumab (0,4 %) que dans le groupe placebo (< 0,1 %). Il s'agissait principalement de cas de cellulite. De même, les infections de l'abdomen, des voies urinaires et des oreilles ont été plus fréquentes chez les patientes traitées par le denosumab. L'endocardite a également été signalée plus fréquemment chez les patientes traitées par le denosumab (groupe denosumab, < 0,1 %; groupe placebo, 0 %). La fréquence des infections opportunistes était équivalente dans les groupes denosumab et placebo, et la fréquence globale des infections cutanées était semblable dans les groupes denosumab (1,5 %) et placebo (1,2 %). Il faut recommander aux patients de consulter rapidement un médecin s'ils voient apparaître des signes ou des symptômes d'infection grave, entre autres de cellulite et d'érysipèle (voir la section 8 Effets indésirables, Infections).

Les patients qui prennent des immunosuppresseurs en concomitance (p. ex. des glucocorticoïdes) ou dont le système immunitaire est affaibli pourraient être à risque plus élevé d'infections graves. Il existe peu de données sur l'innocuité du denosumab chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique qui ont une infection évolutive d'importance clinique ou

des antécédents d'infections récidivantes ou chroniques. Il convient d'examiner le profil bienfaits-risques de ces patients avant de les traiter par DENOZA. Dans les cas où des infections graves se manifestent pendant le traitement par DENOZA, les prescripteurs doivent évaluer la nécessité de poursuivre ce traitement.

Surveillance et tests de laboratoire

Une surveillance clinique de la calcémie est recommandée avant l'administration de chaque dose. Chez les patients ayant des antécédents d'hypocalcémie, présentant des signes et des symptômes d'hypocalcémie ou prédisposés à l'hypocalcémie (p. ex. antécédents d'hypoparathyroïdie, intervention chirurgicale de la thyroïde, intervention chirurgicale de la parathyroïde, syndromes de malabsorption, excision de l'intestin grêle, insuffisance rénale grave [clairance de la créatinine < 30 mL/min], traitement par dialyse ou traitement par d'autres agents réduisant le taux de calcium), une surveillance clinique de la concentration de calcium est recommandée dans les 2 semaines suivant la dose initiale. Il faut vérifier la calcémie de tout patient qui présente des symptômes possibles d'hypocalcémie pendant le traitement (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie).

Appareil musculosquelettique

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ONM ont été signalés chez les patients traités par le denosumab ou des bisphosphonates, une autre classe d'agents antirésorption. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients cancéreux; toutefois, quelques cas ont été signalés chez des patients atteints d'ostéoporose. Le risque d'ONM pourrait augmenter en fonction de la durée de l'exposition à DENOZA. Des cas d'ONM ont été signalés au cours des études cliniques chez des patients recevant du denosumab à raison de 60 mg tous les 6 mois pour le traitement de l'ostéoporose. Par ailleurs, des cas d'ONM ont été signalés dans des études cliniques menées auprès de patients atteints d'un cancer de stade avancé qui recevaient du denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines, la dose évaluée.

Les facteurs de risque connus d'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 et/ou autre affection dentaire préexistante, prothèses dentaires mal ajustées, anémie, coagulopathie, infection).

Il est important d'évaluer les patients 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 DENOZA chez les patients présentant des facteurs de risque d'ONM.

Une bonne hygiène buccale doit être maintenue pendant le traitement par DENOZA. Les patients devraient être soumis à des examens dentaires de façon régulière; en outre, ils doivent

signaler immédiatement tout symptôme de nature buccale comme une dent qui bouge, une douleur ou une enflure survenant au cours du traitement par DENOZA.

Il faut éviter les interventions dentaires effractives pendant le traitement par DENOZA. Lorsque cela est impossible, 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 patient.

Les patients chez qui une ONM est soupçonnée ou ceux chez qui ce trouble se manifeste au cours du traitement par DENOZA doivent être soignés par un dentiste ou un chirurgien buccal. Dans le cas des patients chez qui une ONM apparaît pendant le traitement, une interruption temporaire du traitement doit être envisagée, en fonction de l'évaluation des bienfaits et des risques chez chaque patient, jusqu'à ce que l'ostéonécrose soit résolue (voir la section 8 Effets indésirables, Ostéonécrose de la mâchoire [ONM]).

Fractures atypiques du fémur

Des fractures atypiques du fémur ont été signalées chez des patients traités par le denosumab. Les fractures atypiques du fémur peuvent survenir après un traumatisme mineur ou spontanément dans la région sous-trochantérienne ou diaphysaire du fémur, et peuvent être bilatérales. Ces événements sont mis en évidence par des caractéristiques radiographiques particulières. Des fractures atypiques du fémur ont également été observées chez des patients présentant des affections concomitantes (p. ex. carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatasie) ou utilisant certains produits pharmaceutiques (p. ex. bisphosphonates, glucocorticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements se sont produits même sans administration d'inhibiteurs de la résorption osseuse. Pendant le traitement par DENOZA, il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur nouvelle ou inhabituelle à la cuisse, à la hanche ou à l'aine. En présence de ces symptômes, il faut rechercher une fracture incomplète du fémur, et examiner également le fémur controlatéral.

Inhibition du renouvellement osseux

Au cours des essais cliniques menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, le traitement par le denosumab a entraîné une inhibition importante du renouvellement osseux, comme en témoignaient les marqueurs du renouvellement osseux et l'histomorphométrie osseuse. La portée de ces observations et l'effet d'un traitement de longue durée par le denosumab sont inconnus. Il faut surveiller l'apparition d'ONM, de fractures atypiques et de retards de consolidation chez les patients (voir les sections 8 Effets indésirables, Consolidation des fractures et Ostéonécrose de la mâchoire [ONM], 10 Pharmacologie clinique, Pharmacodynamie, et 14 Études cliniques, Histologie et histomorphométrie osseuses).

Fonction rénale

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

Au cours des études cliniques, les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou soumis à une dialyse étaient plus à risque d'hypocalcémie. Un

apport adéquat en calcium et en vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou sous dialyse (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie).

Appareil cutané

Au cours d'un vaste essai clinique de 3 ans mené auprès de plus de 7 800 femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme – tels que la dermatite, l'eczéma et les éruptions cutanées – sont survenus à une fréquence significativement plus élevée dans le groupe denosumab (10,8 %) que dans le groupe placebo (8,2 %). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection. Il faut envisager l'arrêt du traitement par DENOZA si des symptômes graves se manifestent (voir la section 8 Effets indésirables, Appareil cutané).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation du denosumab chez les femmes enceintes.

DENOZA est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes qui tentent de concevoir. Il importe de s'assurer qu'une femme apte à procréer n'est pas enceinte avant d'instaurer le traitement par DENOZA. On doit informer toute femme susceptible de devenir enceinte du risque associé à l'utilisation de DENOZA pendant la grossesse et lui recommander de recourir à une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la prise de la dernière dose de DENOZA.

L'administration du denosumab à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus, selon les résultats d'études chez l'animal (voir les sections 2 Contre-indications, 4 Posologie et administration et 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie générale).

Des études sur la toxicité pendant le développement ont été effectuées chez le macaque de Buffon à des doses correspondant à une exposition (aire sous la courbe [ASC]) jusqu'à 100 fois supérieure à celle à laquelle sont soumis les humains. Aucune indication d'altération de la fécondité n'a été observée.

Par ailleurs, une étude menée auprès de macaques de Buffon qui ont reçu, au cours de la période équivalant au premier trimestre, des doses de denosumab correspondant à une ASC jusqu'à 99 fois supérieure à celle observée chez l'humain (dose de 60 mg tous les 6 mois) n'a mis en évidence aucune lésion maternelle ni fœtale; les ganglions lymphatiques fœtaux n'ont pas fait l'objet d'un examen lors de cette étude.

Au cours d'une autre étude où des macaques de Buffon ont été exposés au denosumab *in utero* à raison de 50 mg/kg de poids corporel toutes les 4 semaines, à partir de la 20^{e} journée de gestation jusqu'à la parturition, des augmentations des pertes fœtales, de la mortinatalité et de la mortalité postnatale ont été constatées. Les nouveau-nés présentaient les lésions suivantes : des anomalies squelettiques résultant d'une perturbation de l'ostéorésorption durant la phase de croissance rapide, une solidité osseuse réduite et des fractures liées au

traitement; une diminution de l'hématopoïèse; une malposition des dents et une dysplasie dentaire (sans effets indésirables sur l'éruption des dents); l'absence de ganglions lymphatiques périphériques; enfin, un retard de la croissance néonatale. Aucune indication de toxicité maternelle n'a été relevée. Le développement des glandes mammaires maternelles était normal.

Les études chez la souris semblent également indiquer que l'absence du RANKL durant la grossesse pourrait perturber la maturation des glandes mammaires et entraîner une altération de la lactation après la parturition (voir la section 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie générale).

Hommes

Chez des hommes en santé ayant reçu une dose unique de denosumab, la présence du denosumab a été détectée dans le sperme à des concentrations maximales équivalant à 0 à 5 % environ de sa concentration sérique. Il est peu probable qu'une partenaire ou qu'un embryon/fœtus soit exposé, par le sperme, à des concentrations de denosumab pertinentes sur le plan pharmacologique à la suite d'une relation sexuelle non protégée avec un partenaire traité par le denosumab (voir la section 10 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

7.1.2 Allaitement

L'utilisation de DENOZA n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (voir également la section Enfants et adolescents ci-dessous). Il n'a pas été établi si le denosumab est excrété, ou non, dans le lait maternel humain. Étant donné que DENOZA peut entraîner des effets indésirables chez les bébés nourris au sein, il faut soit cesser l'allaitement soit cesser de prendre le médicament.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du denosumab chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez ces patients.

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'hypercalcémie ont été signalés très fréquemment chez des enfants présentant une ostéogenèse imparfaite traités par le denosumab. Certains patients ont dû être hospitalisés, et des lésions rénales aiguës sont apparues dans certains cas (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme).

Des primates adolescents (macaques de Buffon) qui avaient reçu du denosumab équivalant à 27 et à 150 fois (doses de 10 et de 50 mg/kg) l'exposition clinique selon l'ASC ont présenté des anomalies des cartilages de conjugaison. Chez les rats nouveau-nés, l'inhibition du RANKL (cible du traitement par le denosumab) à l'aide d'un produit de fusion constitué d'ostéoprotégérine (OPG) couplée au fragment Fc (OPG-Fc) et administré à fortes doses a été associée à l'inhibition de la croissance des os et de l'éruption des dents. Par conséquent, le traitement par DENOZA pourrait inhiber la croissance des os chez les enfants ayant des cartilages de conjugaison actifs ainsi que l'éruption des dents. Chez des macaques de Buffon nouveau-nés qui avaient été exposés au denosumab *in utero* à raison de 50 mg/kg de poids corporel, il y a eu : une

augmentation de la mortalité postnatale; des anomalies squelettiques résultant d'une perturbation de l'ostéorésorption durant la phase de croissance rapide, une solidité osseuse réduite et des fractures liées au traitement; une diminution de l'hématopoïèse; une malposition des dents et une dysplasie dentaire (sans effets indésirables sur l'éruption des dents); l'absence de ganglions lymphatiques périphériques; enfin, un retard de la croissance néonatale. À la suite d'une période de récupération allant de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, certaines lésions persistaient, soit : une légère diminution de la longueur des os (fémurs, vertèbres et mâchoires), une diminution de l'épaisseur de l'os cortical associée à une solidité osseuse réduite; une hématopoïèse extramédullaire; une dysplasie dentaire; enfin, l'absence de certains ganglions lymphatiques ou une réduction de leur taille. Un des nouveau-nés présentait une minéralisation allant de minime à modérée dans plusieurs tissus (voir la section 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie générale).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Femmes

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

Dans un essai clinique mené chez des femmes ayant une perte osseuse associée à la prise d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant du cancer du sein, 30 % des patientes qui ont reçu le denosumab étaient âgées de 65 ans ou plus.

Enfin, lors d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'ostéoporose cortisonique, 248 femmes (44,6 %) étaient âgées de 65 ans ou plus.

Hommes

Dans l'essai sur l'ostéoporose chez les hommes, aucune différence globale n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre les patients de 65 ans ou plus (N = 133) traités par le denosumab et les patients plus jeunes. Toutefois, il n'est pas possible d'exclure une sensibilité plus élevée chez certaines personnes plus âgées.

L'essai comptait 133 patients (55 %) de 65 ans ou plus, dont 39 (16 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Parmi les sujets de 65 ans ou plus, 107 événements indésirables (ÉI) ont été recensés chez 50 patients (73,5 %) du groupe denosumab contre 124 événements chez 43 patients (67,2 %) du groupe placebo; chez les sujets de 75 ans ou plus, 30 événements ont été dénombrés chez 14 patients (70,0 %) du groupe denosumab contre 45 événements chez 12 patients (63,2 %) du groupe placebo. La fréquence des événements indésirables graves était comme suit : 14 événements chez 10 patients (14,7 %) de 65 ans ou plus dans le groupe denosumab contre événements chez 6 patients (9,4 %) du groupe placebo, et de 5 événements chez 4 patients (20,0 %) de 75 ans ou plus du groupe denosumab contre 1 événement chez 1 patient (5,3 %) du

groupe placebo. La fréquence des ÉI chez les moins de 65 ans était de 61 événements chez 36 patients (69,2 %) dans le groupe denosumab contre 100 événements chez 41 patients (73,2 %) dans le groupe placebo. Pour les ÉI graves dans le groupe des moins de 65 ans, 2 événements ont été signalés chez 1 patient (1,9 %) du groupe denosumab contre 5 événements chez 4 patients (7,1 %) du groupe placebo.

Dans l'essai clinique mené chez des hommes ayant une perte osseuse associée à un traitement antiandrogénique contre un cancer de la prostate non métastatique, 93 % des patients qui ont reçu le denosumab étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été constatée entre ces patients et les patients plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité.

Par ailleurs, lors d'un essai clinique portant sur des patients atteints d'ostéoporose cortisonique, 107 hommes (44,8 %) étaient âgés de 65 ans ou plus.

Pour les hommes ayant une partenaire sexuelle pouvant devenir enceinte, voir également les sections Populations particulières, Grossesse et Populations particulières, Hommes.

Renseignements à fournir au patient

Les patients doivent prendre des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D. Il faut informer tous les patients de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour le maintien de la calcémie. Il faut conseiller aux patients de consulter rapidement un médecin s'ils voient apparaître des signes ou des symptômes d'hypocalcémie (p. ex. paresthésie ou spasmes musculaires) (voir la section Renseignements destinés aux patient·e·s).

Il faut conseiller aux patients de consulter rapidement un médecin s'ils voient apparaître des signes ou des symptômes de cellulite.

Les patients doivent connaître les effets secondaires les plus fréquemment associés au traitement par le denosumab.

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 8 091 femmes (4 050 recevant le denosumab et 4 041, un placebo) présentant une ostéoporose postménopausique ou une faible masse osseuse (étude 1 et étude 2) ont été admises à des études contrôlées par placebo; en outre, un total de 242 hommes (121 recevant le denosumab et 121, un placebo) ont été admis à une étude contrôlée par placebo et portant sur l'ostéoporose chez les hommes (étude 5). Par ailleurs, un total de 1 468 hommes (734 sous denosumab contre 734 sous placebo) ont été admis à une étude contrôlée par placebo et portant sur la perte osseuse chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui recevaient un traitement antiandrogénique (étude 6). En tout, 252 femmes (127 sous denosumab contre 125 sous placebo) ont été admises à une étude contrôlée par placebo portant sur la perte osseuse chez des femmes atteintes d'un cancer du sein qui

recevaient un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant (étude 7). Enfin, 795 patients – dont 70 % de femmes et 30 % d'hommes (398 sous denosumab contre 397 sous risédronate) – ont été admis à une étude contrôlée par un produit actif et portant sur l'ostéoporose cortisonique (étude 8).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais clinique d'un autre médicament.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

L'innocuité du denosumab dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique a été évaluée dans le cadre d'une vaste étude multinationale à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 3 ans menée auprès de 7 808 femmes ménopausées âgées de 60 à 91 ans qui étaient atteintes d'ostéoporose (étude 1). Lors de cette étude, 3 876 femmes ont reçu un placebo et 3 886 femmes ont reçu le denosumab 1 fois tous les 6 mois en une seule injection sous-cutanée de 60 mg. Toutes les femmes ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 unités internationales [UI]) chaque jour.

La fréquence des événements indésirables a été de 93 % dans les 2 groupes (n = 3 605 dans le groupe denosumab et n = 3 607 dans le groupe placebo).

- Les 3 événements indésirables les plus fréquents globalement ont été la dorsalgie (1 347 [34,7 %] sous denosumab, 1 340 [34,6 %] sous placebo), l'arthralgie (784 [20,2 %] sous denosumab, 782 [20,2 %] sous placebo) et l'hypertension (614 [15,8 %] sous denosumab, 636 [16,4 %] sous placebo).
- Les événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 5 % et supérieure à celle du placebo) ont été la dorsalgie (1 347 [34,7 %] sous denosumab, 1340 [34,6 %] sous placebo), la douleur aux extrémités (453 [11,7 %] sous denosumab, 430 [11,1 %] sous placebo), l'hypercholestérolémie (280 [7,2 %] sous denosumab, 236 [6,1 %] sous placebo), la douleur musculosquelettique (297 [7,6 %] sous denosumab, 291 [7,5 %] sous placebo) et la cystite (228 [5,9 %] sous denosumab, 225 [5,8 %] sous placebo).

  La fréquence des événements indésirables graves a été de 25,8 % (n = 1004) dans le groupe denosumab et de 25,1 % (n = 972) dans le groupe placebo.
- Les 3 événements indésirables graves les plus fréquents ont été l'arthrose (63 [1,6 %] sous denosumab, 79 [2,0 %] sous placebo), la fibrillation auriculaire (36 [0,9 %] sous denosumab, 33 [0,9 %] sous placebo) et la pneumonie (34 [0,9 %] sous denosumab, 36 [0,9 %] sous placebo). Il y a eu 70 décès (1,8 %) dans le groupe denosumab et 90 (2,3 %) dans le groupe placebo. Des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont survenus chez 192 (4,9 %) femmes du groupe denosumab et 202 (5,2 %) femmes du groupe placebo.
- Les 3 événements indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement ont été

le cancer du sein (y compris chez des patientes ayant des antécédents de cancer du sein) (20 [0,5 %] sous denosumab, 10 [0,3 %] sous placebo), la dorsalgie (6 [0,2 %] sous denosumab, 10 [0,3 %] sous placebo) et la constipation (6 [0,2 %] sous denosumab, 6 [0,2 %] sous placebo). Des troubles cardiaques menant à l'arrêt du traitement ont été signalés chez 14 patientes (0,4 %) du groupe denosumab et 3 patientes (< 0,1 %) du groupe placebo.

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

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

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	**Denosumab (N = 3 886) n (%)**	**Placebo (N = 3 876) n (%)**
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie	129 (3,3)	107 (2,8)
TROUBLES CARDIAQUES		
Angine de poitrine	101 (2,6)	87 (2,2)
Fibrillation auriculaire	79 (2,0)	77 (2,0)
Palpitations	59 (1,5)	59 (1,5)
Insuffisance cardiaque	53 (1,4)	38 (1,0)
Arythmie	41 (1,1)	41 (1,1)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Vertige	195 (5,0)	187 (4,8)
Acouphène	35 (0,9)	55 (1,4)
TROUBLES ENDOCRINIENS		
Hypothyroïdie	62 (1,6)	59 (1,5)
TROUBLES OCULAIRES		
Cataracte	229 (5,9)	253 (6,5)
Glaucome	59 (1,5)	64 (1,7)
Conjonctivite	48 (1,2)	59 (1,5)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Constipation	355 (9,1)	361 (9,3)
Diarrhée	228 (5,9)	236 (6,1)
Dyspepsie	178 (4,6)	212 (5,5)
Nausées	178 (4,6)	193 (5,0)
Douleur abdominale	146 (3,8)	149 (3,8)
Douleur abdominale haute	129 (3,3)	111 (2,9)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	**Denosumab (N = 3 886) n (%)**	**Placebo (N = 3 876) n (%)**
Gastrite	99 (2,5)	109 (2,8)
Vomissements	91 (2,3)	93 (2,4)
Flatulence	84 (2,2)	53 (1,4)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	80 (2,1)	66 (1,7)
Hémorroïdes	55 (1,4)	50 (1,3)
Hernie hiatale	49 (1,3)	56 (1,4)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Œdème périphérique	189 (4,9)	155 (4,0)
Fatigue	115 (3,0)	127 (3,3)
Asthénie	90 (2,3)	73 (1,9)
Douleur thoracique non cardiaque	84 (2,2)	90 (2,3)
Douleur	47 (1,2)	55 (1,4)
Pyrexie	45 (1,2)	40 (1,0)
TROUBLES HÉPATOBILIAIRES		
Lithiase biliaire	52 (1,3)	69 (1,8)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	563 (14,5)	600 (15,5)
Grippe	331 (8,5)	335 (8,6)
Bronchite	301 (7,7)	301 (7,8)
Infection des voies urinaires	245 (6,3)	253 (6,5)
Cystite	228 (5,9)	225 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	190 (4,9)	167 (4,3)
Pneumonie	152 (3,9)	150 (3,9)
Sinusite	101 (2,6)	121 (3,1)
Pharyngite	91 (2,3)	78 (2,0)
Gastro-entérite	81 (2,1)	94 (2,4)
Zona	79 (2,0)	72 (1,9)
Infection des voies respiratoires inférieures	69 (1,8)	86 (2,2)
Infection virale	66 (1,7)	72 (1,9)
Rhinite	63 (1,6)	84 (2,2)
Infection des voies respiratoires	55 (1,4)	69 (1,8)
Otite	43 (1,1)	21 (0,5)
Infection dentaire	26 (0,7)	41 (1,1)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 3 886) n (%)	Placebo (N = 3 876) n (%)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Chute	205 (5,3)	250 (6,4)
Contusion	162 (4,2)	192 (5,0)
Fracture du radius	104 (2,7)	116 (3,0)
Entorse	60 (1,5)	65 (1,7)
Douleur liée à une intervention	57 (1,5)	54 (1,4)
Fracture de l'humérus	42 (1,1)	49 (1,3)
Fracture d'une côte	40 (1,0)	33 (0,9)
Fracture du cubitus	37 (1,0)	39 (1,0)
Fracture du pied	34 (0,9)	39 (1,0)
Fracture d'une vertèbre lombaire	25 (0,6)	72 (1,9)
Fracture d'une vertèbre thoracique	22 (0,6)	53 (1,4)
EXAMENS		
Perte pondérale	41 (1,1)	49 (1,3)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Hypercholestérolémie	280 (7,2)	236 (6,1)
Diabète sucré	62 (1,6)	58 (1,5)
Hyperlipidémie	45 (1,2)	35 (0,9)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Dorsalgie	1 347 (34,7)	1 340 (34,6)
Arthralgie	784 (20,2)	782 (20,2)
Douleur aux extrémités	453 (11,7)	430 (11,1)
Arthrose	436 (11,2)	442 (11,4)
Douleur musculosquelettique	297 (7,6)	291 (7,5)
Spasmes musculaires	167 (4,3)	182 (4,7)
Douleur osseuse	142 (3,7)	117 (3,0)
Cervicalgie	129 (3,3)	136 (3,5)
Myalgie	114 (2,9)	94 (2,4)
Arthrose de la colonne vertébrale	82 (2,1)	64 (1,7)
Douleur thoracique musculosquelettique	61 (1,6)	63 (1,6)
Tendinite	56 (1,4)	47 (1,2)
Enflure d'une articulation	55 (1,4)	66 (1,7)
Arthrite	48 (1,2)	53 (1,4)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 3 886) n (%)	Placebo (N = 3 876) n (%)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée	237 (6,1)	258 (6,7)
Étourdissements	217 (5,6)	218 (5,6)
Sciatique	178 (4,6)	149 (3,8)
Syncope	67 (1,7)	71 (1,8)
Paresthésie	63 (1,6)	56 (1,4)
Trouble de la mémoire	52 (1,3)	37 (1,0)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Dépression	213 (5,5)	221 (5,7)
Insomnie	126 (3,2)	122 (3,1)
Anxiété	123 (3,2)	123 (3,2)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Incontinence urinaire	39 (1,0)	40 (1,0)
Kyste rénal	23 (0,6)	39 (1,0)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	224 (5,8)	238 (6,1)
Dyspnée	93 (2,4)	105 (2,7)
Asthme	66 (1,7)	65 (1,7)
Douleur pharyngo-laryngienne	52 (1,3)	67 (1,7)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	38 (1,0)	39 (1,0)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	96 (2,5)	79 (2,0)
Prurit	87 (2,2)	82 (2,1)
Eczéma	50 (1,3)	25 (0,6)
Alopécie	31 (0,8)	41 (1,1)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	614 (15,8)	636 (16,4)
Varices	58 (1,5)	60 (1,5)
Hématome	38 (1,0)	51 (1,3)

N = Nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche n = Nombre de sujets ayant signalé ≥ 1 événement
Comprend uniquement les événements indésirables apparus en cours de traitement

Hypocalcémie

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

Infections

Le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL) est exprimé sur les lymphocytes T et B activés et dans les ganglions lymphatiques. Par conséquent, un inhibiteur du RANKL tel que le denosumab peut accroître le risque d'infection. Dans l'étude clinique menée auprès de 7 808 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, la fréquence des infections entraînant la mort a été de 6 (0,2 %) dans le groupe placebo et le groupe denosumab. La fréquence des infections graves non mortelles a été de 3,3 % (n = 128) dans le groupe placebo et de 4,0 % (n = 154) dans le groupe denosumab. Des hospitalisations dues à des infections graves de l'abdomen (28 [0,7 %] sous placebo c. 36 [0,9 %] sous denosumab), des voies urinaires (20 [0,5 %] sous placebo c. 29 [0,7 %] sous denosumab) et des oreilles (0 [0,0 %] sous placebo c. 5 [0,1 %] sous denosumab) ont été signalées. Une endocardite a été signalée chez 0 (0,0 %) patiente sous placebo et 3 (0,1 %) patientes sous denosumab.

Dans l'ensemble, parmi les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique de l'étude 1, des infections cutanées menant à une hospitalisation ont été signalées plus fréquemment chez les patientes traitées par le denosumab (2 [< 0,1 %] sous placebo c. 15 [0,4 %] sous denosumab). Ces événements consistaient principalement en cas d'érysipèle (0 [0 %] sous placebo et 7 [0,2 %] sous denosumab) et de cellulite (1 [< 0,1 %] sous placebo et 6 [0,2 %] sous denosumab) (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

La fréquence globale des infections était comparable dans les groupes denosumab et placebo (2 055 [52,9 %] sous denosumab, 2 108 [54,4 %] sous placebo). La fréquence de catégories spécifiques d'infections était la suivante : infections des voies urinaires (245 [6,3 %] sous denosumab, 253 [6,5 %] sous placebo), infections des voies respiratoires supérieures (190 [4,9 %] sous denosumab, 167 [4,3 %] sous placebo), otites (43 [1,1 %] sous denosumab, 21 [0,5 %] sous placebo) et diverticulite (28 [0,7 %] sous denosumab, 22 [0,6 %] sous placebo).

Il n'y avait pas de disparité dans le signalement des infections opportunistes (4 [0,1 %] sous

denosumab, 3 [0,1 %] sous placebo).

Appareil cutané

Un nombre significativement plus élevé de patients traités par le denosumab ont présenté des événements indésirables touchant l'épiderme et le derme (tels que dermatite, eczéma et éruptions cutanées), ces événements ayant été signalés par 8,2 % (n = 316) des sujets sous placebo et 10,8 % (n = 421) des sujets sous denosumab
($p < 0,0001$). La plupart de ces événements n'étaient pas spécifiques du point d'injection (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané).

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

De rares cas d'ONM ont été signalés chez des patients traités par le denosumab dans le cadre du programme d'essais cliniques sur l'ostéoporose menés en mode ouvert (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Fractures atypiques du fémur

Dans le programme d'essais cliniques sur l'ostéoporose, des fractures atypiques du fémur ont été signalées chez des patients traités par le denosumab (voir la section 7 Mises en garde et précautions).

Fractures vertébrales multiples après l'arrêt du traitement par denosumab

Dans le programme d'essais cliniques sur l'ostéoporose, des fractures vertébrales multiples ont été signalées après l'arrêt du traitement par le denosumab, surtout chez des patients ayant des antécédents de fracture vertébrale.

Troubles cardiovasculaires

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

Consolidation des fractures

Des retards de consolidation des fractures non vertébrales ont été signalés chez 2 sujets sur 303 (0,7 %) dans le groupe denosumab (3 fractures non vertébrales sur 386 [0,8 %]) et chez 2 sujets sur 364 (0,5 %) dans le groupe placebo (2 fractures non vertébrales sur 465 [0,4 %]). De plus, une non-union des fractures non vertébrales a été signalée chez 0 sujet sur 303 (0 %) dans le

groupe denosumab (0 fracture non vertébrale sur 386 [0 %]) et chez 1 sujet sur 364 (0,3 %) dans le groupe placebo (1 fracture non vertébrale sur 465 [0,2 %]). Quant aux fractures survenues presque au terme de l'étude, le suivi additionnel effectué après la fin de l'étude a permis de constater un retard de consolidation des fractures chez 2 autres sujets du groupe placebo mais aucun sujet du groupe denosumab. Chez les sujets présentant une fracture du radius distal, 1 sujet sur 104 (1,0 %) du groupe denosumab (1 fracture du radius distal sur 106 [0,9 %]) et 0 sujet sur 116 (0 %) du groupe placebo (0 fracture du radius distal sur 118 [0 %]) ont accusé un retard de consolidation.

Affections malignes

La fréquence globale des nouvelles affections malignes a été de 188 (4,8 %) dans le groupe denosumab et de 166 (4,3 %) dans le groupe placebo. Les affections malignes les plus fréquentes (≥ 0,2 %) comprenaient : le cancer du sein (28 [0,7 %] sous denosumab, 26 [0,7 %] sous placebo), le cancer du côlon (11 [0,3 %] sous denosumab, 8 [0,2 %] sous placebo), la tumeur maligne du poumon (9 [0,2 %] sous denosumab, 9 [0,2 %] sous placebo), le cancer de l'estomac (7 [0,2 %] sous denosumab, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome du pancréas (7 [0,2 %] sous denosumab, 3 [0,1 %] sous placebo), le carcinome spinocellulaire cutané (6 [0,2 %] sous denosumab, 8 [0,2 %] sous placebo) et le cancer du sein récidivant (6 [0,2 %] sous denosumab, 2 [0,1 %] sous placebo). Les autres affections malignes signalées comprenaient : le cancer de la thyroïde (2 [0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo), le carcinoïde gastrique (1 [< 0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de l'utérus (3 [0,1 %] sous denosumab, 1 [< 0,1 %] sous placebo), le cancer métastatique de l'ovaire (2 [0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo), le cancer épithélial de l'ovaire (2 [0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo), le cancer de la vulve (2 [0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo) et le lentigo malin de stade non précisé (3 [0,1 %] sous denosumab, 0 [0 %] sous placebo). Un lien de causalité avec l'exposition au médicament n'a pas été établi.

Réactions d'hypersensibilité

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

Pancréatite

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

Anomalies des constantes biologiques

Les anomalies des constantes biologiques les plus fréquentes étaient des variations du taux sérique de calcium accompagnées de changements physiologiques compensatoires du

phosphore sérique. La variation médiane – en pourcentage – du taux sérique de calcium après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de −2,1 % (de −5,2 % à 1,0 %) sous denosumab et de 1,0 % (de −2,0 % à 3,2 %) sous placebo. La variation médiane en pourcentage du taux sérique de phosphore après 1 mois par rapport à la valeur initiale (écart interquartile) était de −8,3 % (de −15,8 % à 0 %) sous denosumab et de 0 % (de −5,6 % à 8,3 %) sous placebo. Le taux de phosphatase alcaline était également réduit au 6^{e} mois, ce qui reflète la réduction de l'activité ostéoclastique dans l'os. Cette réduction était de 25 % par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par le denosumab comparativement à 3 à 8 % chez les sujets recevant le placebo.

Les taux sériques de phosphore se situaient entre 2,0 et 2,5 mg/dL chez 2,0 % (n = 82) des patients du groupe placebo et 7,0 % (n = 263) des patients du groupe denosumab. Une baisse de la numération plaquettaire à une valeur située entre 50 000/mm^3 et 75 000/mm^3 a été signalée à une fréquence de 0,2 % (n = 7) dans le groupe placebo et de 0,4 % (n = 14) dans le groupe denosumab; une baisse de la numération plaquettaire à une valeur inférieure à 25 000/mm^3 a été signalée à une fréquence inférieure à 0,1 % (n = 2) dans le groupe placebo et de 0,1 % (n = 4) dans le groupe denosumab. Une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) à une valeur située entre 1,0 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été signalée à une fréquence de 5,0 % (n = 206) dans le groupe placebo et de 7,0 % (n = 264) dans le groupe denosumab; de même, une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) à une valeur située entre 2,5 et 5,0 fois la LSN a été signalée à une fréquence de 0,5 % (n = 21) dans le groupe placebo et de 1,0 % (n = 37) dans le groupe denosumab. Enfin, une hausse du taux de bilirubine totale à une valeur située entre 3,0 et 10,0 fois la LSN a été signalée à une fréquence de 0,0 % (n = 0) dans le groupe placebo et de 0,1 % (n = 5) dans le groupe denosumab.

Innocuité à long terme en présence d'ostéoporose postménopausique

L'innocuité du denosumab a été évaluée dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 10 ans.

Au total, 4 550 patientes ayant terminé l'étude 1 (N = 7 808) se sont inscrites à une étude de prolongation internationale, multicentrique, ouverte et à groupe de traitement unique. Cette étude de 7 ans vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du denosumab. Toutes les patientes admises à l'étude de prolongation devaient recevoir une dose unique de 60 mg de denosumab tous les 6 mois par voie s.-c., de même qu'un supplément quotidien de calcium (1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI).

Selon les données recueillies au cours des 7 années de l'étude de prolongation chez les patientes traitées par le denosumab dans l'étude 1 et qui ont poursuivi le traitement (années 4 à 10 de traitement par le denosumab; N = 2343), la fréquence globale des événements indésirables et des événements indésirables graves signalés (fréquence des événements pour 100 années-patients) était comparable à celle observée dans les 3 premières années de l'étude 1. Pour les patientes qui ont reçu le placebo dans l'étude 1 et qui sont passées à denosumab (N = 2206), la fréquence globale des événements indésirables et des événements indésirables graves signalés (fréquence des événements pour 100 années-patients) était également similaire à celle observée dans les 3 premières années de l'étude 1. Des cas d'ONM

et de fractures atypiques du fémur ont été constatés.

Le Tableau 2 ci-dessous présente un résumé des résultats relatifs à l'innocuité.

Tableau 2. Fréquence des événements indésirables ajustée en fonction des années-patients (pour 100 années-patients)

	Placebo	denosumab		
	Étude 1 Années 1-3 N = 3 883 (Années-patients = 10 738,8) Fréquence (événements)	**Étude 1 Années 1-3 N = 3 879 (Années-patients = 10 805,6) Fréquence (événements)**	**Prolongation avec permutation Années 1-7 N = 2 206 (Années-patients = 12 082,7) Fréquence (événements)**	**Prolongation à long terme Années 4-10 N = 2 343 (Années-patients = 12 798,0) Fréquence (événements)**
Tous les événements indésirables (ÉI)	237,3 (25 482)	235,1 (25 406)	174,5 (21 083)	174,8 (22 374)
ÉI les plus fréquents				
Arthralgie	10,2 (1093)	10,3 (1112)	6,3 (765)	6,1 (778)
Dorsalgie	19,1 (2052)	19,0 (2053)	5,9 (710)	5,3 (676)
Hypertension	6,7 (723)	6,5 (701)	5,0 (604)	4,9 (629)
Rhinopharyngite	7,3 (782)	7,0 (751)	4,7 (565)	4,5 (576)
Arthrose	5,5 (587)	4,8 (519)	4,4 (536)	4,7 (602)
Douleur aux extrémités	5,2 (555)	5,6 (600)	2,8 (338)	3,0 (389)
ÉI graves	16,4 (1758)	17,3 (1870)	17,2 (2080)	17,3 (2217)
Décès	0,9 (92)	0,7 (72)	0,8 (102)	0,9 (111)
ÉI cliniquement significatifs				
Hypocalcémie	< 0,1 (3)	0 (0)	< 0,1 (10)	< 0,1 (6)
Ostéonécrose de la mâchoire	0 (0)	0 (0)	< 0,1 (6)	< 0,1 (7)
Fracture fémorale atypique	0 (0)	0 (0)	< 0,1 (1)	< 0,1 (1)
Infections graves	1,4 (152)	1,8 (191)	1,9 (230)	2,0 (253)
Infections	40,9 (4396)	40,6 (4385)	32,7 (3948)	33,6 (4296)
Cancers	1,8 (191)	1,9 (210)	2,4 (291)	2,2 (287)

	Placebo	denosumab		
	Étude 1 **Années 1-3** **N = 3 883** **(Années-patients = 10 738,8)** **Fréquence (événements)**	**Étude 1** **Années 1-3** **N = 3 879** **(Années-patients = 10 805,6)** **Fréquence (événements)**	**Prolongation avec permutation** **Années 1-7** **N = 2 206** **(Années-patients = 12 082,7)** **Fréquence (événements)**	**Prolongation à long terme** **Années 4-10** **N = 2 343** **(Années-patients = 12 798,0)** **Fréquence (événements)**
Retard de consolidation des fractures	< 0,1 (2)	< 0,1 (1)	0 (0,0)	< 0,1 (1)
Pancréatite	< 0,1 (3)	< 0,1 (9)	< 0,1 (5)	< 0,1 (11)
Eczéma	0,7 (77)	1,3 (139)	1,1 (129)	1,0 (131)
Hypersensibilité	3,2 (347)	4,2 (457)	3,0 (359)	2,9 (370)

Années-patients = durée totale du suivi exprimée en années-patients comprenant le temps écoulé jusqu'à la date de fin d'étude; événements = nombre d'événements; fréquence = fréquence des événements pour 100 années-patients ([événements/année-patient] * 100)
N = nombre de patientes ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche. Les groupes de traitement de l'étude de prolongation sont établis d'après les traitements assignés aléatoirement au départ dans l'étude 20030216.
La répétition d'un même événement chez une patiente compte comme de multiples événements. Comprend uniquement les événements indésirables apparus en cours de traitement.

Autres études chez les femmes ménopausées

L'innocuité du denosumab a été évaluée dans une étude multinationale à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 2 ans menée auprès de 332 femmes ménopausées âgées de 43 à 83 ans qui présentaient une faible masse osseuse (étude 2). Lors de cette étude, 165 femmes ont reçu un placebo et 164 femmes ont reçu le denosumab 1 fois tous les 6 mois en une seule injection s.-c. de 60 mg. Toutes les femmes ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. La fréquence des événements indésirables a été de 156 (95 %) dans le groupe denosumab et de 157 (95 %) dans le groupe placebo. La fréquence des événements indésirables graves a été de 11 % (n = 18) dans le groupe denosumab et de 6 % (n = 9) dans le groupe placebo. Aucune participante n'est décédée durant l'étude. Les 3 événements indésirables les plus fréquents ont été l'arthralgie (26 % [n = 43] sous denosumab c. 26 % [n = 42] sous placebo), la rhinopharyngite (22 % [n = 36] sous denosumab c. 19 % [n = 32] sous placebo) et la dorsalgie (20 % [n = 33] sous denosumab c. 21 % [n = 34] sous placebo).

Deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par un traitement actif (études 3 et 4) ont évalué l'innocuité du denosumab comparativement à celle de l'alendronate. Dans l'étude 3, un total de 1 179 femmes ménopausées présentant une faible masse osseuse et n'ayant jamais été traitées (593 affectées à denosumab à 60 mg par voie s.-c. 1 fois tous les 6 mois et 586 affectées à l'alendronate en comprimés à raison de 70 mg 1 fois par semaine) ont

reçu le produit de recherche et ont été soumises à une évaluation de l'innocuité. Toutes les femmes ont reçu des suppléments quotidiens de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI). La fréquence des événements indésirables a été de 81 % (n = 480) dans le groupe denosumab et de 82 % (n = 482) dans le groupe alendronate. La fréquence des événements indésirables graves a été de 6 % (n = 34) dans le groupe denosumab et de 6 % (n = 37) dans le groupe alendronate. Une personne de chaque groupe est décédée durant l'étude. Les 3 événements indésirables les plus fréquents ont été l'arthralgie (13 % [n = 75] sous denosumab c. 10 % [n = 56] sous alendronate), la rhinopharyngite (8 % [n = 45] sous denosumab c. 7 % [n = 43] sous alendronate) et la dorsalgie (7 % [n = 42] sous denosumab c. 10 % [n = 56] sous alendronate).

Dans l'étude 4, au total, 502 femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse et traitées par l'alendronate pendant une période médiane de 3 ans (253 sous denosumab à 60 mg par voie s.-c. tous les 6 mois et 249 sous alendronate en comprimés à 70 mg 1 fois par semaine) ont reçu le produit de recherche et ont été soumises à une évaluation de l'innocuité. Toutes les femmes ont reçu des suppléments quotidiens de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI). La fréquence des événements indésirables a été de 78 % (n = 197) dans le groupe denosumab et de 79 % (n = 196) dans le groupe alendronate. La fréquence des événements indésirables graves a été de 6 % (n = 15) dans le groupe denosumab et de 6 % (n = 16) dans le groupe alendronate. Une personne du groupe denosumab est décédée durant l'étude. Les 3 événements indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (13 % [n = 34] sous denosumab c. 11 % [n = 27] sous alendronate), la dorsalgie (11 % [n = 27] sous denosumab c. 12 % [n = 29] sous alendronate) et l'arthralgie (6 % [n = 15] sous denosumab c. 10 % [n = 26] sous alendronate).

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

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures

L'innocuité du denosumab dans le traitement des hommes atteints d'ostéoporose a été évaluée dans une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. L'étude comprenait une période à double insu de 1 an suivie d'une période de prolongation ouverte de 1 an.

Pendant la phase à double insu, 242 hommes (121 sous denosumab, 121 sous placebo) ont été admis; 120 hommes ont été exposés au placebo, et 120 ont reçu le denosumab par voie s.-c. tous les 6 mois en une dose unique de 60 mg. Tous les hommes devaient prendre un supplément d'au moins 1 000 mg de calcium et de 800 UI de vitamine D par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 5 % et plus fréquents que dans le

groupe placebo) chez les hommes atteints d'ostéoporose étaient les suivants : dorsalgie (10 [8,3 %] sous denosumab, 8 [6,7 %] sous placebo), arthralgie (8 [6,7 %] sous denosumab, 7 [5,8 %] sous placebo), et rhinopharyngite (8 [6,7 %] sous denosumab, 7 [5,8 %] sous placebo).

Il y a eu 2 décès lors de l'essai clinique : 1 (0,8 %, infarctus aigu du myocarde) dans le groupe denosumab et 1 (0,8 %, thrombose du tronc basilaire) dans le groupe placebo.

Il y a eu 16 événements indésirables graves chez 11 patients (9,2 %) du groupe traité par le denosumab : 6 événements cardiovasculaires (2 as de thrombose artérielle à un membre, 2 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas d'ischémie périphérique, 1 cas de pseudo-anévrisme vasculaire), 3 cas de cancer de la prostate, et 1 cas de chacun des événements suivants : douleur thoracique, pancréatite aiguë, cholécystite, lésion, complication post-opératoire, accident de la route, sténose spinale (gravité : 3 événements modérés, 12 événements graves et 1 événement fatal). Dans le groupe placebo, il y a eu 13 événements indésirables graves chez 10 patients (8,3 %) : 3 événements cardiovasculaires (ischémie périphérique, fibrillation auriculaire, thrombose du tronc basilaire), 3 événements musculosquelettiques (rupture de ligament, lésion méniscale, arthrose), 2 événements ophtalmiques (décollement de rétine, hémorragie du vitré), et 1 cas de chacun des événements suivants : pancréatite, pneumonie, adénome prostatique, malformation crânienne, et hémorragie cérébrale (gravité : 2 événements légers, 8 modérés, 2 graves, et 1 fatal).

Le nombre (pourcentage) de patients qui ont cessé de prendre le produit de recherche ou qui ont été retirés de l'étude en raison d'un événement indésirable était de 4 (3,3 %), soit 4 événements dans le groupe denosumab (cancer de la prostate, infarctus du myocarde, infection des voies respiratoires supérieures, et accident de la route), contre 0 dans le groupe placebo.

Les événements indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par le denosumab ou par le placebo sont énumérés au Tableau 3.

Tableau 3. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des hommes atteints d'ostéoporose (analyse des 12 premiers mois)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	**Denosumab (N = 120)** **n (%)**	**Placebo (N = 120)** **n (%)**
TROUBLES CARDIAQUES		
Angine de poitrine	2 (1,7)	0 (0,0)
Arythmie	2 (1,7)	0 (0,0)
Fibrillation auriculaire	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES OCULAIRES		
Cataracte	2 (1,7)	3 (2,5)
Conjonctivite	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	2 (1,7)	3 (2,5)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 120) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Flatulence	2 (1,7)	0 (0,0)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	1 (0,8)	2 (1,7)
Constipation	0 (0,0)	7 (5,8)
Douleur abdominale haute	0 (0,0)	3 (2,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	2 (1,7)
Polype gastrique	0 (0,0)	2 (1,7)
Hernie inguinale	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Douleur thoracique	2 (1,7)	1 (0,8)
Fatigue	1 (0,8)	2 (1,7)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	8 (6,7)	7 (5,8)
Sinusite	2 (1,7)	1 (0,8)
Infection dentaire	2 (1,7)	1 (0,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,7)	1 (0,8)
Grippe	1 (0,8)	4 (3,3)
Pneumonie	0 (0,0)	2 (1,7)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Chute	2 (1,7)	2 (1,7)
Contusion	2 (1,7)	0 (0,0)
Hématome post-opératoire	1 (0,8)	2 (1,7)
Douleur liée à une intervention	0 (0,0)	3 (2,5)
Piqûre d'arthropode	0 (0,0)	2 (1,7)
EXAMENS		
Perte pondérale	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Hypercholestérolémie	3 (2,5)	0 (0,0)
Hyperglycémie	0 (0,0)	2 (1,7)
Hyponatrémie	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Dorsalgie	10 (8,3)	8 (6,7)
Arthralgie	8 (6,7)	7 (5,8)
Arthrose	4 (3,3)	2 (1,7)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 120) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Spasmes musculaires	3 (2,5)	0 (0,0)
Myalgie	2 (1,7)	5 (4,2)
Douleur aux extrémités	2 (1,7)	3 (2,5)
Douleur osseuse	2 (1,7)	0 (0,0)
Douleur musculosquelettique	1 (0,8)	4 (3,3)
Douleur thoracique musculosquelettique	1 (0,8)	2 (1,7)
Raideur musculosquelettique	0 (0,0)	2 (1,7)
Arthrose de la colonne vertébrale	0 (0,0)	2 (1,7)
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES)		
Cancer de la prostate[a]	3 (2,5)	0 (0,0)
Adénome prostatique	1 (0,8)	2 (1,7)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	2 (1,7)	2 (1,7)
Céphalée	1 (0,8)	5 (4,2)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Kyste rénal	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	1 (0,8)	3 (2,5)
Asthme	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	1 (0,8)	2 (1,7)
TROUBLES VASCULAIRES		
Thrombose artérielle à un membre	2 (1,7)	0 (0,0)
Hypertension	1 (0,8)	5 (4,2)

N = Nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche. n = nombre de sujets ayant signalé ≥ 1 événement.
Comprend uniquement les événements indésirables apparus en cours de traitement.

[a] Deux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués dans le premier mois suivant la mise en route du traitement par le denosumab.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été signalée chez des patients traités par le denosumab ou un bisphosphonate, une autre classe d'agents antirésorption (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Ostéonécrose de la mâchoire [ONM]).

Nouveaux cancers

Un nouveau cancer a été signalé chez 4 patients (3,3 %; 3 cancers de la prostate et 1 carcinome basocellulaire) du groupe denosumab et chez 0 patient du groupe placebo.

Troubles cardiaques

Six patients (5,0 %) ont présenté des ÉI cardiaques (2 cas d'angine de poitrine, 2 cas d'infarctus du myocarde et 2 cas d'arythmie) dans le groupe denosumab, et 3 patients (2,5 %, 2 cas de fibrillation auriculaire et 1 cas de palpitations) en ont fait autant dans le groupe placebo. Des ÉI graves d'origine cardiaque ont été signalés chez 2 patients (1,7 %) (infarctus du myocarde dans les 2 cas) du groupe denosumab et 1 patient (0,8 %, fibrillation auriculaire) du groupe placebo.

Fractures

Des fractures cliniques ont été confirmées chez 1 patient (0,8 %) du groupe denosumab et chez 2 patients (1,7 %) du groupe placebo; de nouvelles fractures vertébrales morphométriques ont été confirmées chez 0 patient du groupe denosumab et chez 1 patient (0,8 %) du groupe placebo.

Anomalies des constantes biologiques

L'administration du denosumab a été associée à des baisses du taux de calcium sérique. Au jour 15, la variation médiane du taux de calcium sérique corrigé en fonction de l'albumine par rapport au départ était de −1,1 % dans le groupe denosumab et de 0,0 % dans le groupe placebo. Aucune baisse du taux médian de calcium sérique n'a été observée aux mois 6 et 12. Aucun patient n'a présenté de faible taux de calcium sérique de grade 3 ou 4 pendant l'étude.

L'administration du denosumab a également été associée à des baisses du taux de phosphore sérique. La variation médiane du taux de phosphore par rapport au départ était de −6,0 % avec le denosumab contre 2,9 % avec le placebo au jour 15, de −4,7 % avec le denosumab contre 0,0 % avec le placebo au mois 6, et de 0,0 % dans les 2 groupes au mois 12. Aucun patient n'a présenté de faible taux de phosphore sérique de grade 3 ou 4 pendant l'étude.

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les patients recevant un traitement antiandrogénique contre le cancer de la prostate

L'innocuité du denosumab dans le traitement de la perte osseuse chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique et recevant un traitement antiandrogénique a été évaluée dans une étude internationale à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 3 ans.

Au total, 1 468 hommes âgés de 48 à 97 ans ont été admis à la phase à double insu; leur âge médian était de 76 ans et 92,9 % des sujets avaient 65 ans ou plus. Lors de cette étude, 725 hommes ont été exposés au placebo, et 731 ont reçu le denosumab tous les 6 mois en une dose unique de 60 mg par voie s.-c. Tous les hommes devaient prendre un supplément d'au moins 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.

Les événements indésirables signalés chez 5 % ou plus des patients traités par le denosumab qui recevaient un traitement antiandrogénique contre le cancer de la prostate non

métastatique, et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu un placebo, étaient les suivants (denosumab contre placebo, respectivement) : arthralgie (92 [12,6 %] c. 80 [11,0 %]), dorsalgie (81 [11,1 %] c. 74 [10,2 %]), douleur aux extrémités (66 [9,0 %] c. 51 [7,0 %]), hypertension (57 [7,8 %] c. 51 [7,0 %]), œdème périphérique (53 [7,3 %] c. 48 [6,6 %]), rhinopharyngite (47 [6,4 %] c. 45 [6,2 %]), étourdissements (41 [5,6 %] c. 31 [4,3 %]), douleur musculosquelettique (41 [5,6 %] c. 26 [3,6 %]), diarrhée (40 [5,5 %] c. 39 [5,4 %]), bouffées vasomotrices (38 [5,2 %] c. 32 [4,4 %]) et infection des voies urinaires (37 [5,1 %] c. 32 [4,4 %]).

La fréquence des événements indésirables graves était de 34,6 % (n = 253) dans le groupe denosumab et de 30,6 % (n = 222) dans le groupe placebo. Les 3 ÉI graves les plus fréquents étaient l'infarctus du myocarde (14 [1,9 %] sous denosumab, 18 [2,5 %] sous placebo), la pneumonie (11 [1,5 %] sous denosumab, 11 [1,5 %] sous placebo) et la fibrillation auriculaire (11 [1,5 %] sous denosumab, 8 [1,1 %] sous placebo). Il y a eu 44 décès (6,0 %) dans le groupe denosumab et 46 décès (6,3 %) dans le groupe placebo.

Le nombre (pourcentage) de patients qui ont été retirés de l'étude en raison d'un événement indésirable était de 51 (7,0 %) et de 44 (6,1 %) dans les groupes denosumab et placebo, respectivement.

Les événements indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par le denosumab ou par le placebo sont énumérés au Tableau 4.

Tableau 4. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des hommes ayant une perte osseuse associée au traitement antiandrogénique contre le cancer de la prostate non métastatique

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	**Denosumab (N = 731) n (%)**	**Placebo (N = 725) n (%)**
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie	33 (4,5)	35 (4,8)
TROUBLES CARDIAQUES		
Fibrillation auriculaire	21 (2,9)	18 (2,5)
Angine de poitrine	17 (2,3)	8 (1,1)
Coronaropathie	15 (2,1)	17 (2,3)
Infarctus du myocarde	14 (1,9)	18 (2,5)
Insuffisance cardiaque congestive	13 (1,8)	18 (2,5)
Bradycardie	8 (1,1)	4 (0,6)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Vertige	13 (1,8)	9 (1,2)
TROUBLES ENDOCRINIENS		
Hypothyroïdie	9 (1,2)	2 (0,3)
TROUBLES OCULAIRES		

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 731) n (%)	Placebo (N = 725) n (%)
Cataracte	34 (4,7)	9 (1,2)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Constipation	73 (10,0)	75 (10,3)
Diarrhée	40 (5,5)	39 (5,4)
Nausées	22 (3,0)	27 (3,7)
Douleur abdominale	15 (2,1)	21 (2,9)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	12 (1,6)	13 (1,8)
Gastrite	11 (1,5)	8 (1,1)
Hernie inguinale	11 (1,5)	4 (0,6)
Vomissements	11 (1,5)	17 (2,3)
Dyspepsie	10 (1,4)	13 (1,8)
Douleur abdominale haute	9 (1,2)	12 (1,7)
Hémorragie rectale	7 (1,0)	9 (1,2)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Œdème périphérique	53 (7,3)	48 (6,6)
Fatigue	44 (6,0)	45 (6,2)
Asthénie	31 (4,2)	27 (3,7)
Pyrexie	11 (1,5)	10 (1,4)
Douleur thoracique	8 (1,1)	10 (1,4)
Douleur thoracique non cardiaque	8 (1,1)	8 (1,1)
Douleur	6 (0,8)	11 (1,5)
TROUBLES HÉPATOBILIAIRES		
Lithiase biliaire	7 (1,0)	12 (1,7)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	47 (6,4)	45 (6,2)
Infection des voies urinaires	37 (5,1)	32 (4,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (4,2)	26 (3,6)
Bronchite	30 (4,1)	21 (2,9)
Pneumonie	29 (4,0)	25 (3,4)
Grippe	23 (3,1)	20 (2,8)
Sinusite	17 (2,3)	15 (2,1)
Zona	11 (1,5)	7 (1,0)
Cystite	10 (1,4)	8 (1,1)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 731) n (%)	Placebo (N = 725) n (%)
Diverticulite	9 (1,2)	0 (0,0)
Cellulite	6 (0,8)	8 (1,1)
Infection des voies respiratoires inférieures	3 (0,4)	10 (1,4)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Chute	22 (3,0)	27 (3,7)
Contusion	16 (2,2)	11 (1,5)
Fracture d'une côte	16 (2,2)	14 (1,9)
Douleur liée à une intervention	15 (2,1)	3 (0,4)
Lacération cutanée	12 (1,6)	4 (0,6)
Claquage musculaire	10 (1,4)	6 (0,8)
Fracture du radius	2 (0,3)	12 (1,7)
EXAMENS		
Perte pondérale	10 (1,4)	10 (1,4)
Augmentation de la cholestérolémie	6 (0,8)	8 (1,1)
Souffle cardiaque	4 (0,5)	11 (1,5)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Diabète sucré	14 (1,9)	18 (2,5)
Déshydratation	12 (1,6)	5 (0,7)
Hypercholestérolémie	12 (1,6)	9 (1,2)
Hypokaliémie	12 (1,6)	7 (1,0)
Hyperlipidémie	10 (1,4)	11 (1,5)
Goutte	9 (1,2)	7 (1,0)
Anorexie	7 (1,0)	8 (1,1)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Arthralgie	92 (12,6)	80 (11,0)
Dorsalgie	81 (11,1)	74 (10,2)
Douleur aux extrémités	66 (9,0)	51 (7,0)
Douleur musculosquelettique	41 (5,6)	26 (3,6)
Arthrose	31 (4,2)	23 (3,2)
Spasmes musculaires	18 (2,5)	17 (2,3)
Faiblesse musculaire	15 (2,1)	13 (1,8)
Arthrose de la colonne vertébrale	14 (1,9)	5 (0,7)
Douleur osseuse	13 (1,8)	18 (2,5)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 731) n (%)	Placebo (N = 725) n (%)
Enflure d'une articulation	13 (1,8)	9 (1,2)
Myalgie	13 (1,8)	10 (1,4)
Arthrite	12 (1,6)	18 (2,5)
Dégénérescence d'un disque intervertébral	12 (1,6)	16 (2,2)
Cervicalgie	12 (1,6)	11 (1,5)
Douleur au flanc	8 (1,1)	2 (0,3)
Douleur thoracique musculosquelettique	4 (0,5)	11 (1,5)
Raideur musculosquelettique	3 (0,4)	8 (1,1)
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES)		
Métastases osseuses	34 (4,7)	25 (3,4)
Carcinome basocellulaire	13 (1,8)	7 (1,0)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	41 (5,6)	31 (4,3)
Céphalée	22 (3,0)	27 (3,7)
Hypoesthésie	16 (2,2)	9 (1,2)
Syncope	14 (1,9)	10 (1,4)
Accident vasculaire cérébral	13 (1,8)	14 (1,9)
Accident ischémique transitoire	11 (1,5)	8 (1,1)
Sciatique	10 (1,4)	11 (1,5)
Démence	8 (1,1)	6 (0,8)
Amnésie	7 (1,0)	8 (1,1)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Dépression	35 (4,8)	28 (3,9)
Insomnie	23 (3,1)	16 (2,2)
Anxiété	11 (1,5)	11 (1,5)
État confusionnel	9 (1,2)	1 (0,1)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Hématurie	23 (3,1)	25 (3,4)
Rétention urinaire	23 (3,1)	11 (1,5)
Dysurie	17 (2,3)	14 (1,9)
Nycturie	17 (2,3)	17 (2,3)
Pollakiurie	16 (2,2)	24 (3,3)
Baisse du débit urinaire	11 (1,5)	4 (0,6)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 731) n (%)	Placebo (N = 725) n (%)
Incontinence urinaire	9 (1,2)	8 (1,1)
Miction impérieuse	8 (1,1)	11 (1,5)
Insuffisance rénale	8 (1,1)	9 (1,2)
Néphrolithiase	5 (0,7)	10 (1,4)
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS		
Gynécomastie	13 (1,8)	16 (2,2)
Dysfonction érectile	8 (1,1)	1 (0,1)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	33 (4,5)	27 (3,7)
Dyspnée	32 (4,4)	31 (4,3)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	13 (1,8)	10 (1,4)
Épanchement pleural	13 (1,8)	7 (1,0)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	16 (2,2)	17 (2,3)
Prurit	6 (0,8)	11 (1,5)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	57 (7,8)	51 (7,0)
Bouffées vasomotrices	38 (5,2)	32 (4,4)
Calcification aortique	10 (1,4)	9 (1,2)
Hypotension	10 (1,4)	7 (1,0)
Anévrisme de l'aorte	6 (0,8)	9 (1,2)

N = Nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche.
n = Nombre de sujets ayant signalé ≥ 1 événement.

Nouveaux cancers

Pour la durée entière de l'étude (période à double insu et suivi de l'innocuité), la fréquence des nouvelles tumeurs malignes primitives considérées comme des événements indésirables a été de 7,0 % chez les patients traités par le denosumab et de 5,5 % chez les patients sous placebo. Au cours de la période de prolongation ouverte, la fréquence des nouvelles tumeurs malignes primitives considérées comme des événements indésirables a été de 5,5 % dans le groupe denosumab et denosumab et de 2,2 % dans le groupe placebo et denosumab.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été signalée chez des patients traités par le denosumab ou un bisphosphonate, une autre classe d'agents antirésorption (voir la section 7

Mises en garde et précautions, Ostéonécrose de la mâchoire [ONM]).

Hypocalcémie

L'administration du denosumab a été associée à des baisses du taux de calcium sérique. Une hypocalcémie a été signalée chez 1 sujet (0,1 %) du groupe denosumab et aucun sujet du groupe placebo.

Hypersensibilité

Des événements indésirables possiblement associés à une hypersensibilité ont été signalés chez 37 sujets (5,1 %) du groupe denosumab et 35 sujets (4,8 %) du groupe placebo.

Infections

Des infections ont été signalées chez 257 sujets (35,2 %) du groupe denosumab et 226 sujets (31,2 %) du groupe placebo. Des infections considérées comme des événements indésirables graves ont été signalées chez 43 sujets (5,9 %) sous denosumab et 33 sujets (4,6 %) sous placebo. Une différence a été constatée quant à la fréquence de la diverticulite considérée comme un événement indésirable grave (5 [0,7 %] avec le denosumab c. 0 avec le placebo).

Cataractes

Parmi les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui recevaient un traitement antiandrogénique, la fréquence des cataractes a été plus élevée chez ceux traités par le denosumab (34 [4,7 %] sous denosumab, 9 [1,2 %] sous placebo). Durant la période de 24 mois du suivi de l'innocuité, des cataractes ont été signalées chez 1,0 % des sujets du groupe ayant précédemment reçu le denosumab et 1,8 % des sujets du groupe ayant précédemment reçu le placebo.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures atypiques du fémur ont été signalées chez des patients traités par le denosumab (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Fractures atypiques du fémur).

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes qui reçoivent un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein non métastatique, qui ont une faible masse osseuse et qui sont à risque élevé de fractures

L'innocuité du denosumab dans le traitement de la perte osseuse chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et recevant un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant a été évaluée dans une étude internationale à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 2 ans.

Pendant la phase à double insu, 252 femmes ménopausées âgées de 35 à 84 ans ont été admises à l'étude; 120 femmes ont reçu un placebo et 129 autres ont reçu le denosumab tous les 6 mois en une dose unique de 60 mg par voie s.-c. Toutes les femmes devaient prendre un supplément de 1 000 mg de calcium et d'au moins 400 UI de vitamine D par jour.

Les événements indésirables signalés chez 5 % ou plus des patientes traitées par le denosumab qui recevaient un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein, et plus fréquemment que chez les patientes ayant reçu un placebo, étaient les suivants

(denosumab contre placebo, respectivement) : douleur aux extrémités (19 [14,7 %] c. 14 [11,7 %]), dorsalgie (18 [14,0 %] c. 15 [12,5 %]), constipation (15 [11,6 %] c. 11 [9,2 %]), toux (13 [10,1 %] c. 5 [4,2 %]), céphalée (11 [8,5 %] c. 9 [7,5 %]), myalgie (11 [8,5 %] c. 5 [4,2 %]), douleur à l'épaule (11 [8,5 %] c. 4 [3,3 %]), éruption cutanée (10 [7,8 %] c. 6 [5,0 %]), infection des voies respiratoires supérieures (10 [7,8 %] c. 6 [5,0 %]), sinusite (9 [7,0 %] c. 4 [3,3 %]), sécheresse vulvovaginale (9 [7,0 %] c. 3 [2,5 %]), anxiété (8 [6,2 %] c. 6 [5,0 %]), œdème périphérique (8 [6,2 %] c. 5 [4,2 %]), vomissements (8 [6,2 %] c. 6 [5,0 %]), dyspnée (7 [5,4 %] c. 5 [4,2 %]), hypoesthésie (7 [5,4 %] c. 4 [3,3 %]), spasmes musculaires (7 [5,4 %] c. 6 [5,0 %]), douleur thoracique musculosquelettique (7 [5,4 %] c. 6 [5,0 %]) et infection des voies urinaires (7 [5,4 %] c. 5 [4,2 %]).

De nouvelles tumeurs malignes primitives ont été signalées chez 1 patiente (0,8 %) (cancer de l'estomac) du groupe placebo, mais aucune n'a été signalée dans le groupe denosumab. La fréquence d'évolution des tumeurs malignes (cancer du sein) a été de 3 % dans les 2 groupes de traitement (4 patientes du groupe denosumab, 4 patientes du groupe placebo); dans chacun des groupes, 1 décès était attribuable au cancer du sein sous-jacent. Au cours de la période de suivi de l'innocuité, de nouvelles tumeurs malignes primitives ont été signalées chez 1 patiente ayant précédemment reçu du denosumab (adénocarcinome du pancréas) et 1 patiente ayant précédemment reçu le placebo (myélome multiple). Trois patientes (3,1 %) et 4 patientes (4,4 %) de ces mêmes groupes respectifs ont eu des métastases considérées comme des événements indésirables.

Un nombre plus élevé de fractures positivement établies a été constaté chez les patientes traitées par le denosumab une fois le traitement terminé, comparativement à la phase de traitement de 24 mois (traitement cessé contre traitement en cours) : fracture vertébrale ostéoporotique, 2 (2,1 %) contre 0; fracture non vertébrale, 11 (11,5 %) contre 8 (6,0 %). Aucune augmentation n'a été constatée chez les patientes ayant reçu le placebo : fracture vertébrale ostéoporotique, 0 contre 0; fracture non vertébrale, 5 (5,6 %) contre 8 (6,0 %).

La fréquence des événements indésirables graves était de 14,7 % (n = 19) dans le groupe denosumab et de 9,2 % (n = 11) dans le groupe placebo. Les 3 ÉI graves les plus fréquents étaient l'arthrose (2 [1,6 %] sous denosumab, 0 [0,0 %] sous placebo), l'infarctus du myocarde (1 [0,8 %] sous denosumab, 0 [0,0 %] sous placebo) et l'accident ischémique transitoire (1 [0,8 %] sous denosumab, 1 [0,8 %] sous placebo). Il y a eu 1 décès (0,8 %) dans le groupe denosumab et 1 décès (0,8 %) dans le groupe placebo.

Le nombre (pourcentage) de patientes qui se sont retirées de l'étude en raison d'un événement indésirable était de 1 (0,8 %) et de 5 (4,2 %) dans les groupes denosumab et placebo, respectivement.

Les événements indésirables signalés chez 1 % ou plus des patientes traitées par le denosumab ou par le placebo sont énumérés au Tableau 5.

Tableau 5. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des femmes ayant une perte osseuse associée à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie	2 (1,6)	3 (2,5)
TROUBLES CARDIAQUES		
Palpitations	2 (1,6)	2 (1,7)
Fibrillation auriculaire	0 (0,0)	2 (1,7)
Insuffisance cardiaque congestive	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Acouphène	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES ENDOCRINIENS		
Hypothyroïdie	3 (2,3)	2 (1,7)
TROUBLES OCULAIRES		
Trouble visuel	3 (2,3)	0 (0,0)
Sécheresse oculaire	2 (1,6)	0 (0,0)
Hémorragie dans l'œil	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Constipation	15 (11,6)	11 (9,2)
Nausées	10 (7,8)	11 (9,2)
Vomissements	8 (6,2)	6 (5,0)
Douleur abdominale	6 (4,7)	4 (3,3)
Diarrhée	5 (3,9)	9 (7,5)
Dyspepsie	4 (3,1)	5 (4,2)
Xérostomie	3 (2,3)	2 (1,7)
Hémorroïdes	3 (2,3)	2 (1,7)
Malaise abdominal	2 (1,6)	2 (1,7)
Douleur abdominale haute	2 (1,6)	1 (0,8)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (1,6)	8 (6,7)
Stomatite	2 (1,6)	1 (0,8)
Distension abdominale	0 (0,0)	2 (1,7)
Hernie hiatale	0 (0,0)	2 (1,7)
Syndrome du côlon irritable	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Fatigue	17 (13,2)	17 (14,2)
Œdème périphérique	8 (6,2)	5 (4,2)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Douleur thoracique	6 (4,7)	2 (1,7)
Douleur	5 (3,9)	3 (2,5)
Pyrexie	4 (3,1)	1 (0,8)
Douleur thoracique non cardiaque	3 (2,3)	1 (0,8)
Asthénie	2 (1,6)	1 (0,8)
Douleur axillaire	2 (1,6)	1 (0,8)
Douleur au point d'injection	2 (1,6)	2 (1,7)
Œdème localisé	2 (1,6)	0 (0,0)
Masse pelvienne	2 (1,6)	0 (0,0)
Malaise	1 (0,8)	3 (2,5)
TROUBLES HÉPATOBILIAIRES		
Lithiase biliaire	1 (0,8)	4 (3,3)
TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE		
Hypersensibilité	3 (2,3)	3 (2,5)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (7,8)	6 (5,0)
Sinusite	9 (7,0)	4 (3,3)
Infection des voies urinaires	7 (5,4)	5 (4,2)
Bronchite	5 (3,9)	7 (5,8)
Zona	4 (3,1)	2 (1,7)
Grippe	4 (3,1)	5 (4,2)
Rhinopharyngite	4 (3,1)	4 (3,3)
Cellulite	3 (2,3)	1 (0,8)
Herpes simplex	3 (2,3)	0 (0,0)
Orgelet	3 (2,3)	0 (0,0)
Pneumonie	2 (1,6)	1 (0,8)
Pied d'athlète	2 (1,6)	0 (0,0)
Infection vaginale	0 (0,0)	2 (1,7)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Douleur liée à une intervention	4 (3,1)	3 (2,5)
Contusion	3 (2,3)	5 (4,2)
Fracture du pied	3 (2,3)	2 (1,7)
Excoriation	2 (1,6)	0 (0,0)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Fracture de la fibula	2 (1,6)	0 (0,0)
Entorse	2 (1,6)	3 (2,5)
Douleur post-traumatique	2 (1,6)	0 (0,0)
Fracture d'une côte	2 (1,6)	1 (0,8)
Chute	1 (0,8)	4 (3,3)
Lésion du ménisque	1 (0,8)	2 (1,7)
Fracture du radius	1 (0,8)	2 (1,7)
Complication au siège d'une incision	0 (0,0)	3 (2,5)
EXAMENS		
Perte pondérale	5 (3,9)	2 (1,7)
Augmentation de la cholestérolémie	4 (3,1)	1 (0,8)
Hausse de la tension artérielle	3 (2,3)	1 (0,8)
Gain pondéral	1 (0,8)	3 (2,5)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Diminution de l'appétit	4 (3,1)	3 (2,5)
Hypercholestérolémie	3 (2,3)	1 (0,8)
Hypokaliémie	3 (2,3)	2 (1,7)
Anorexie	2 (1,6)	1 (0,8)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Arthralgie	31 (24,0)	30 (25,0)
Douleur aux extrémités	19 (14,7)	14 (11,7)
Dorsalgie	18 (14,0)	15 (12,5)
Myalgie	11 (8,5)	5 (4,2)
Douleur à l'épaule	11 (8,5)	4 (3,3)
Spasmes musculaires	7 (5,4)	6 (5,0)
Douleur thoracique musculosquelettique	7 (5,4)	6 (5,0)
Arthrose	6 (4,7)	3 (2,5)
Arthrite	5 (3,9)	6 (5,0)
Douleur osseuse	5 (3,9)	8 (6,7)
Exostose	4 (3,1)	1 (0,8)
Gêne musculosquelettique	4 (3,1)	1 (0,8)
Protrusion d'un disque intervertébral	3 (2,3)	2 (1,7)
Enflure d'une articulation	3 (2,3)	3 (2,5)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Ostéopénie	3 (2,3)	0 (0,0)
Oignon	2 (1,6)	0 (0,0)
Diminution de l'amplitude des mouvements articulaires	2 (1,6)	1 (0,8)
Faiblesse musculaire	2 (1,6)	0 (0,0)
Cervicalgie	2 (1,6)	1 (0,8)
Tendinite	2 (1,6)	3 (2,5)
Douleur musculosquelettique	0 (0,0)	2 (1,7)
Raideur musculosquelettique	0 (0,0)	2 (1,7)
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES)		
Néoplasme bénin du sein	5 (3,9)	1 (0,8)
Carcinome basocellulaire	2 (1,6)	3 (2,5)
Cancer du sein *in situ*	2 (1,6)	0 (0,0)
Métastases osseuses	2 (1,6)	3 (2,5)
Kératose séborrhéique	2 (1,6)	0 (0,0)
Léiomyome utérin	2 (1,6)	0 (0,0)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée	11 (8,5)	9 (7,5)
Hypoesthésie	7 (5,4)	4 (3,3)
Étourdissements	5 (3,9)	4 (3,3)
Neuropathie	3 (2,3)	0 (0,0)
Tremblements	3 (2,3)	0 (0,0)
Amnésie	2 (1,6)	0 (0,0)
Trouble de la mémoire	2 (1,6)	0 (0,0)
Neuropathie périphérique	2 (1,6)	1 (0,8)
Paresthésie	2 (1,6)	2 (1,7)
Névralgie	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Insomnie	12 (9,3)	14 (11,7)
Anxiété	8 (6,2)	6 (5,0)
Dépression	7 (5,4)	11 (9,2)
Sautes d'humeur	3 (2,3)	0 (0,0)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Pollakiurie	5 (3,9)	1 (0,8)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Incontinence	3 (2,3)	0 (0,0)
Nycturie	2 (1,6)	1 (0,8)
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS		
Sécheresse vulvovaginale	9 (7,0)	3 (2,5)
Kyste mammaire	3 (2,3)	0 (0,0)
Douleur mammaire	3 (2,3)	6 (5,0)
Hémorragie vaginale	3 (2,3)	1 (0,8)
Sensibilité des seins	2 (1,6)	1 (0,8)
Induration mammaire	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	13 (10,1)	5 (4,2)
Dyspnée	7 (5,4)	5 (4,2)
Douleur pharyngo-laryngienne	5 (3,9)	1 (0,8)
Congestion nasale	3 (2,3)	0 (0,0)
Congestion des voies respiratoires	2 (1,6)	1 (0,8)
Rhinorrhée	2 (1,6)	0 (0,0)
Rhinite allergique	1 (0,8)	2 (1,7)
Congestion des sinus	1 (0,8)	2 (1,7)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	0 (0,0)	2 (1,7)
Épistaxis	0 (0,0)	2 (1,7)
Pneumonite	0 (0,0)	2 (1,7)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	10 (7,8)	6 (5,0)
Alopécie	5 (3,9)	2 (1,7)
Sueurs nocturnes	3 (2,3)	0 (0,0)
Peau sèche	2 (1,6)	1 (0,8)
Érythème	2 (1,6)	2 (1,7)
Lésion cutanée	2 (1,6)	1 (0,8)
Dermatite	1 (0,8)	2 (1,7)
Hyperhidrose	1 (0,8)	2 (1,7)
Dermatite de contact	0 (0,0)	2 (1,7)
Trouble unguéal	0 (0,0)	3 (2,5)
TROUBLES VASCULAIRES		

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié	Denosumab (N = 129) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)
Bouffées vasomotrices	7 (5,4)	8 (6,7)
Lymphœdème	4 (3,1)	4 (3,3)
Hypertension	2 (1,6)	7 (5,8)

N = nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche.
n = nombre de sujets ayant signalé ≥ 1 événement.

Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes exposés à un risque élevé de fractures

L'innocuité du denosumab dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique a été démontrée dans le cadre d'une étude multicentrique d'une durée de 1 an, à répartition aléatoire, à double placebo et contrôlée par un produit actif, menée à double insu et avec groupes parallèles; les 795 participants (70 % de femmes et 30 % d'hommes), qui couraient un risque élevé de fractures, étaient âgés de 20 à 94 ans (moyenne d'âge : 63,1 ans) et recevaient une dose quotidienne de 7,5 mg ou plus de prednisone par voie orale (ou l'équivalent).

Les sujets ont été répartis en 2 sous-populations : ceux qui poursuivaient une corticothérapie (≥ 7,5 mg par jour de prednisone ou son équivalent depuis au moins 3 mois avant l'admission à l'étude et poursuite prévue du traitement pendant au moins 6 mois au total; n = 505) et ceux qui commençaient une corticothérapie (≥ 7,5 mg par jour de prednisone ou son équivalent depuis moins de 3 mois avant l'admission à l'étude et poursuite prévue du traitement pendant au moins 6 mois au total; n = 290).

Au total, 394 patients ont été exposés au denosumab, administré tous les 6 mois sous la forme d'une injection s.-c. unique de 60 mg. Par ailleurs, 384 patients ont été exposés au risédronate, administré à raison de 5 mg 1 fois par jour, par voie orale (témoin actif). Tous les patients ont reçu la directive de prendre des suppléments de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 800 UI) chaque jour.

Les événements indésirables les plus fréquents dans les groupes denosumab et risédronate, respectivement, étaient la douleur musculosquelettique (54 [13,7 %] c. 56 [14,6 %]), l'infection des voies respiratoires supérieures (45 [11,4 %] c. 48 [12,5 %]) et l'infection des voies urinaires (21 [5,3 %] c. 20 [5,2 %]).

Soixante-trois événements indésirables graves ont été signalés dans le groupe denosumab (16,0 %) contre 65 dans le groupe risédronate (16,9 %). Les événements indésirables graves signalés le plus souvent chez au moins 0,5 % des patients sous denosumab étaient la pneumonie (1,3 %, n = 5), l'insuffisance cardiaque (0,8 %, n = 3) et l'accident ischémique transitoire (0,8 %, n = 3). Dans le groupe risédronate, les événements indésirables graves signalés le plus souvent étaient la pneumonie (1,6 %, n = 6), l'arthrose (1,0 %, n = 4), l'embolie pulmonaire (1,0 %, n = 4) et la dorsalgie (0,8 %, n = 3). Huit décès ont été signalés, soit 6 (1,5 %) dans le groupe denosumab et 2 (0,5 %) dans le groupe risédronate. Les événements indésirables

mortels signalés dans le groupe denosumab (1 sujet chacun) comprenaient l'alvéolite allergique, la défaillance cardiorespiratoire, l'ischémie cérébrale, l'AVC, le cancer et la pneumonie en voie d'organisation.

La proportion de patients qui se sont retirés de l'étude à cause d'événements indésirables était de 3,8 % (n = 15) dans le groupe denosumab et de 3,6 % (n = 14) dans le groupe risédronate.

Les événements indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par le denosumab ou par le risédronate sont présentés au Tableau 6, selon la classification par appareil, système et organe et selon le groupe de concept médical et le terme privilégié.

Tableau 6. Événements indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'ostéoporose cortisonique et exposés à un risque élevé de fractures

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Groupe de concept médical[a] ou terme privilégié[b]	**Denosumab 60 mg aux 6 mois (N = 394) n (%)**	**Risédronate 5 mg 1 f.p.j. (N = 384) n (%)**
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémie[1a]	15 (3,8)	15 (3,9)
TROUBLES CARDIAQUES		
Arythmie[2]	7 (1,8)	6 (1,6)
Coronaropathie[3]	4 (1,0)	5 (1,3)
Insuffisance cardiaque[4]	4 (1,0)	2 (0,5)
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Vertige	4 (1,0)	4 (1,0)
TROUBLES OCULAIRES		
Cataracte	5 (1,3)	15 (3,9)
Glaucome[5]	2 (0,5)	4 (1,0)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Douleur abdominale[6]	20 (5,1)	13 (3,4)
Dyspepsie	12 (3,0)	10 (2,6)
Diarrhée	11 (2,8)	13 (3,4)
Constipation	11 (2,8)	6 (1,6)
Vomissements	10 (2,5)	6 (1,6)
Nausées	9 (2,3)	14 (3,6)
Gastrite[7]	4 (1,0)	5 (1,3)
Hémorroïdes[8]	4 (1,0)	3 (0,8)
Distension abdominale	4 (1,0)	1 (0,3)
Hernie[9]	3 (0,8)	4 (1,0)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (0,5)	6 (1,6)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Groupe de concept médical[a] ou terme privilégié[b]	Denosumab 60 mg aux 6 mois (N = 394) n (%)	Risédronate 5 mg 1 f.p.j. (N = 384) n (%)
Colite[10]	0 (0,0)	4 (1,0)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Fatigue	6 (1,5)	5 (1,3)
Asthénie	6 (1,5)	2 (0,5)
Pyrexie	4 (1,0)	4 (1,0)
Œdème périphérique	4 (1,0)	2 (0,5)
Enflure périphérique	2 (0,5)	4 (1,0)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection des voies respiratoires supérieures[11]	45 (11,4)	48 (12,5)
Infection des voies urinaires[12a]	21 (5,3)	20 (5,2)
Bronchite[13]	16 (4,1)	12 (3,1)
Infection gastro-intestinale[14]	15 (3,8)	10 (2,6)
Infection buccale[15]	9 (2,3)	7 (1,8)
Pneumonie[16]	8 (2,0)	9 (2,3)
Infection des voies respiratoires	6 (1,5)	5 (1,3)
Infection herpétique[17]	2 (0,5)	7 (1,8)
LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION		
Fracture non vertébrale[18]	20 (5,1)	14 (3,6)
Fracture vertébrale[19]	8 (2,0)	9 (2,3)
Chute	8 (2,0)	7 (1,8)
Douleur liée à une intervention	1 (0,3)	4 (1,0)
EXAMENS		
Perte pondérale	1 (0,3)	4 (1,0)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Diabète sucré[20]	8 (2,0)	3 (0,8)
Hyperglycémie	4 (1,0)	6 (1,6)
Hypercholestérolémie[21a]	2 (0,5)	5 (1,3)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Douleur musculosquelettique[22a]	54 (13,7)	56 (14,6)
Arthrose	8 (2,0)	13 (3,4)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	8 (2,0)	1 (0,3)
Polyarthrite rhumatoïde	5 (1,3)	10 (2,6)

CLASSIFICATION PAR APPAREIL, SYSTÈME ET ORGANE Groupe de concept médical[a] ou terme privilégié[b]	Denosumab 60 mg aux 6 mois (N = 394) n (%)	Risédronate 5 mg 1 f.p.j. (N = 384) n (%)
Spasmes musculaires	5 (1,3)	3 (0,8)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée[23]	15 (3,8)	10 (2,6)
Étourdissements	9 (2,3)	8 (2,1)
Paresthésie	4 (1,0)	3 (0,8)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Insomnie	3 (0,8)	5 (1,3)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale[24]	3 (0,8)	10 (2,6)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	6 (1,5)	7 (1,8)
Dyspnée	5 (1,3)	6 (1,6)
Épistaxis	4 (1,0)	0 (0,0)
Asthme	1 (0,3)	8 (2,1)
Embolie pulmonaire	0 (0,0)	4 (1,0)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée[25]	4 (1,0)	4 (1,0)
Dermatite et eczéma[26]	4 (1,0)	1 (0,3)
Alopécie	3 (0,8)	5 (1,3)
INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES		
Extraction dentaire	1 (0,3)	6 (1,6)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension[27]	16 (4,1)	13 (3,4)

N = nombre de sujets ayant reçu ≥ 1 dose du produit de recherche.

n = nombre de sujets ayant signalé ≥ 1 événement.

f.p.j. = fois par jour

Le seuil d'incidence d'au moins 1 % s'applique au taux d'incidence selon le groupe de concept médical ou le terme privilégié.

[a] Un groupe de concept médical est assigné à la catégorie de la classification par appareil, système et organe la plus pertinente sur le plan clinique, mais contient des termes privilégiés appartenant à plus d'une catégorie de cette classification.

[b] Les termes privilégiés sont inscrits dans un groupe de concept médical dans l'ordre de fréquence signalé chez les sujets ayant reçu le denosumab.

Les groupes de concept médical ont été définis comme suit :

[1] Anémie, anémie ferriprive, anémie hypochrome, anémie microcytaire, baisse du taux d'hémoglobine

[2] Fibrillation auriculaire, tachycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, arythmie, arrêt cardiorespiratoire, défaut de la conduction intraventriculaire

[3] Angine de poitrine, coronaropathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde aigu, infarctus du myocarde

[4] Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive

[5] Glaucome, glaucome à angle étroit

[6] Douleur abdominale haute, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur gastro-intestinale

[7] Gastrite, gastrite chronique, gastrite érosive, gastrite par reflux

[8] Hémorroïdes, hémorragie hémorroïdale

[9] Hernie hiatale, hernie inguinale, hernie inguinale étranglée

[10] Colite, rectocolite hémorragique

[11] Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, sinusite, pharyngite, amygdalite, rhinite, pharyngite virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, abcès périamygdalien, sinusite bactérienne

[12] Infection des voies urinaires, cystite, infection bactérienne des voies urinaires, pyélonéphrite, pyélonéphrite aiguë, cystite à *Escherichia*, infection urogénitale bactérienne, cystite interstitielle, infection virale des voies urinaires

[13] Bronchite, bronchite virale, bronchite bactérienne

[14] Gastroentérite, diverticulite, gastroentérite virale, gastrite à *Helicobacter*, infection gastro-intestinale, abcès abdominal, colite à *Clostridium*, colite à *Clostridium difficile*

[15] Gingivite, infection dentaire, parodontite, pulpite, candidose buccale, infection buccale, abcès dentaire

[16] Pneumonie, pneumonie bactérienne

[17] Herpès génital, infection à *Herpes simplex*, zona, infection à herpèsvirus, zona cutané disséminé

[18] Fracture d'une côte, fracture du pied, fracture de l'humérus, fracture du pubis, fracture du fémur, fracture de la main, fracture du radius, fracture de l'acétabulum, fracture de la fibula, fracture du crâne, fracture du col fémoral, fracture de la rotule

[19] Fracture d'une vertèbre thoracique, fracture d'une vertèbre lombaire, fracture du sacrum

[20] Diabète sucré, diabète de type 2

[21] Hypercholestérolémie, hausse du taux de cholestérol sanguin

[22] Dorsalgie, arthralgie, douleur aux extrémités, douleur osseuse, myalgie, douleur musculosquelettique, douleur spinale, cervicalgie, douleur thoracique musculosquelettique, douleur thoracique non cardiaque, douleur à la mâchoire, fibromyalgie, douleur au flanc, gêne dans un membre, gêne musculosquelettique

[23] Céphalée, migraine, migraine avec aura, céphalée due à la sinusite

[24] Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, lésion rénale aiguë, néphropathie chronique

[25] Éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée vésiculaire

[26] Dermatite séborrhéique, dermatite atopique, eczéma, intertrigo

[27] Hypertension, hypertension diastolique

Nouveaux cancers

Douze mois après le début du traitement, l'incidence des nouveaux cancers primitifs considérés comme un événement indésirable était de 5 (1,3 %) dans le groupe denosumab et de 3 (0,8 %) dans le groupe risédronate.

Ostéonécrose de la mâchoire

Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) n'a été signalé.

Hypocalcémie

L'administration du denosumab a été associée à une baisse de la calcémie. Une hypocalcémie a été signalée chez 1 patient (0,3 %) du groupe denosumab; il n'y en a eu aucun cas dans le groupe risédronate.

Hypersensibilité

Des événements indésirables possiblement associés à une hypersensibilité ont été signalés chez 19 patients (4,8 %) du groupe denosumab et 12 patients (3,1 %) du groupe risédronate.

Infections

Des infections ont été signalées chez 105 patients (26,6 %) du groupe denosumab et 111 patients (28,9 %) du groupe risédronate. Des infections considérées comme des événements indésirables graves ont été signalées chez 17 patients (4,3 %) du groupe denosumab et 15 patients (3,9 %) du groupe risédronate. Dans un groupe comme dans l'autre, l'infection grave déclarée le plus souvent était la pneumonie (denosumab, 1,3 %, [n = 5]; risédronate, 1,6 % [n = 6]).

Fractures atypiques du fémur

Des fractures atypiques du fémur ont été signalées chez 1 patient (0,3 %) du groupe denosumab; il n'y en a eu aucun cas dans le groupe risédronate.

Fractures

L'incidence des fractures cliniques était de 4,8 % (n = 19) dans le groupe denosumab et de 3,8 % (n = 15) dans le groupe risédronate. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales était de 2,7 % (n = 9) dans le groupe denosumab et de 3,2 % (n = 11) dans le groupe risédronate.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Ostéoporose postménopausique*

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : arthralgie, spasmes musculaires, douleur aux extrémités, douleur osseuse, myalgie, raideur musculosquelettique, douleur musculosquelettique, arthrose, cervicalgie, exostose, enflure d'une articulation, fatigue musculaire, gêne dans un membre, tendinite, raideur articulaire, faiblesse musculaire, nodule aux extrémités, fistule, douleur à l'aine, ankylose d'une articulation, déformation d'un membre, hémorragie musculaire, polyarthrite rhumatoïde, déformation de la colonne vertébrale, spondylite, pseudopolyarthrite rhizomélique, sensation de lourdeur, arthrite, callosité osseuse

excessive, déformation du pied, atrophie musculaire, ostéite, rachitisme rénal, augmentation de la résorption osseuse, synovite, douleur aux tendons, ténosynovite

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

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

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

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

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

trouble de la pigmentation, purpura, éruption cutanée maculopapuleuse, lésion cutanée, nodule cutané, plissement de la peau, enflure de la face, éruption cutanée vasculitique

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

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : toux, douleur pharyngo-laryngienne, dyspnée, dysphonie, congestion nasale, épistaxis, rhinorrhée, embolie pulmonaire, asthme, dyspnée d'effort, dyspnée nocturne, congestion des sinus, éternuements, rhinite vasomotrice, œdème pulmonaire aigu, sécheresse nasale, pleurésie, toux productive, rhinite allergique

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

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

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

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

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

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

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : hypercalcémie, anorexie, hypercholestérolémie, diminution de l'appétit, diabète sucré, intolérance au glucose, hypomagnésémie

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

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

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

TROUBLES ENDOCRINIENS : goitre, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie

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

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

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : hypersensibilité, hypersensibilité aux médicaments

TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES : tremblement essentiel

INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES : réparation d'une fistule

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

Ostéoporose cortisonique*

TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES : leucopénie, purpura thrombocytopénique immunitaire, thrombocytopénie

TROUBLES CARDIAQUES : insuffisance mitrale, insuffisance tricuspidienne, palpitations

TROUBLES ENDOCRINIENS : hypothyroïdie

TROUBLES OCULAIRES : baisse de l'acuité visuelle

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : gêne abdominale, trouble gastro-intestinal, flatulence

TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION : douleur thoracique, maladie pseudogrippale, malaise

TROUBLES HÉPATOBILIAIRES : trouble hépatique

INFECTIONS ET INFESTATIONS : érysipèle, onychomycose

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION :

contusion, lésion du ménisque, blessure articulaire, avulsion dentaire

EXAMENS : hausse du taux d'alanine aminotransférase, gain pondéral, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la glycémie

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION : dyslipidémie, diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : bursite, arthrite, faiblesse musculaire, kyste synovial, synovite, enflure d'une articulation, sténose du foramen vertébral

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : accident ischémique transitoire, sciatique, syndrome du canal carpien, AVC, tremblements

TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES : incontinence urinaire

TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS : kyste ovarien, hyperplasie bénigne de la prostate

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée à l'effort, congestion sinusale

TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : prurit généralisé, enflure de la face, acné, érythème, rosacée, trouble cutané

INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES : arthroplastie du genou

TROUBLES VASCULAIRES : hématome, bouffées vasomotrices

* Signalé par < 1 % et ≥ 0,5 % (n = 2) des patients traités par le denosumab.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité – notamment une éruption cutanée, une urticaire, une enflure de la face, un érythème et des réactions anaphylactiques – ont été signalées chez des patients traités par le denosumab.

Vascularite d'hypersensibilité

Des cas de vascularite d'hypersensibilité ont été signalés chez des patients recevant le denosumab.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été signalés chez des patients recevant le denosumab.

Éruptions lichénoïdes d'origine médicamenteuse

Après la commercialisation du médicament, des éruptions lichénoïdes d'origine médicamenteuse (p. ex. réactions semblables au lichen plan) ont été observées.

Hypocalcémie grave

Lors des essais cliniques portant sur le denosumab, les symptômes d'hypocalcémie comprenaient la paresthésie, la raideur musculaire, les soubresauts, les spasmes et les crampes musculaires. Après la commercialisation du médicament, une hypocalcémie grave symptomatique a été signalée chez des patients traités par le denosumab et présentant un risque élevé d'hypocalcémie, en particulier chez des patients présentant une atteinte rénale grave, traités par dialyse ou recevant d'autres agents réduisant le taux de calcium. Dans certains cas, cela a entraîné une hospitalisation, des événements menaçant le pronostic vital ou la mort. La plupart des cas d'hypocalcémie surviennent au cours des premières semaines suivant le début du traitement. Les symptômes d'une hypocalcémie grave peuvent comprendre un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et une altération de l'état mental. Les professionnels de la santé doivent suivre le guide de pratique clinique standard pour traiter les signes et symptômes associés à l'hypocalcémie grave. Pour de plus amples renseignements sur la surveillance de l'hypocalcémie, voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie.

Douleur musculosquelettique

Des cas de douleur musculosquelettique, dont certains cas graves, ont été signalés chez des patients traités par le denosumab.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients recevant le denosumab.

Alopécie

Après la commercialisation du médicament, des cas d'alopécie ont été observés.

9 Interaction médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le denosumab (60 mg par voie s.-c.) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du midazolam, qui est métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4); cela indique que, chez cette population, le denosumab ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par cette enzyme (voir la section 10 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Denosumab (denosumab) est un anticorps monoclonal IgG2 humain doté d'une affinité et d'une spécificité pour le ligand du RANK (RANKL) humain. Le RANKL existe sous la forme d'une protéine transmembranaire ou soluble. Il est essentiel à la formation, à la fonction et à la survie des ostéoclastes, le seul type cellulaire intervenant dans la résorption osseuse. Les ostéoclastes jouent un rôle important dans la raréfaction osseuse associée à l'ostéoporose et à la suppression hormonale. Le denosumab est dirigé contre le RANKL et s'y fixe avec une affinité et une spécificité élevées, l'empêchant ainsi d'activer son unique récepteur, le RANK, à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, indépendamment de la surface osseuse. La prévention de l'interaction entre le RANK et son ligand inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, ce qui réduit la résorption osseuse et augmente la masse et la résistance de l'os cortical et de l'os trabéculaire, et ce, dans tout le squelette.

Pharmacologie animale

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

Chez la souris et le rat, des espèces où le denosumab ne se fixe pas au RANKL, la pharmacocinétique d'une dose intraveineuse de denosumab était linéaire pour un intervalle posologique d'environ 0,1 à 10 mg/kg; la clairance était faible et le volume de distribution à l'état d'équilibre (Véq) indiquait l'absence de distribution extravasculaire importante. Après l'administration d'une dose unique par voie s.-c. (1 mg/kg), les concentrations sériques

maximales du denosumab (C_{max}) ont été atteintes en 72 heures chez les 2 espèces, et la biodisponibilité était de 86 % chez la souris et de 56 % chez le rat.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, le traitement au moyen de 60 mg de denosumab par voie s.-c. a entraîné une baisse rapide (dans les 6 heures) d'environ 70 % du marqueur sérique de résorption osseuse, le télopeptide C-terminal de type 1 (CTX), et des baisses d'environ 85 % dans les 3 jours. Les taux de CTX étaient en deçà de la limite de dosage (0,049 ng/mL) chez 39 à 68 % des sujets entre 1 et 3 mois après l'administration du denosumab. Les baisses du CTX se sont maintenues durant l'intervalle de 6 mois entre 2 doses. À la fin de chaque intervalle de 6 mois, la diminution du CTX s'était partiellement atténuée, passant d'une réduction maximale $\geq$ 87 % à une réduction $\geq$ 45 % (min. et max. : 45 % et 80 %), parallèlement à la baisse des concentrations sériques du denosumab, ce qui reflète la réversibilité des effets du denosumab sur le remodelage osseux. Ces effets se sont maintenus avec la poursuite du traitement. En accord avec le couplage physiologique de la formation et de la résorption durant le remodelage osseux, des baisses des marqueurs de la formation des os ont été observées à partir de 1 mois après la première dose de denosumab.

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

Dans une étude clinique menée auprès de femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse (N = 504) et qui avaient été traitées antérieurement par de l'alendronate pendant une période médiane de 3 ans, celles qui sont passées au denosumab ont connu des baisses additionnelles du CTX sérique comparativement aux femmes qui ont continué de prendre l'alendronate. Dans cette étude, les changements de la calcémie ont été semblables dans les 2 groupes.

10.3 Pharmacocinétique

Dans des études de détermination de la dose, le denosumab a affiché une pharmacocinétique

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

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

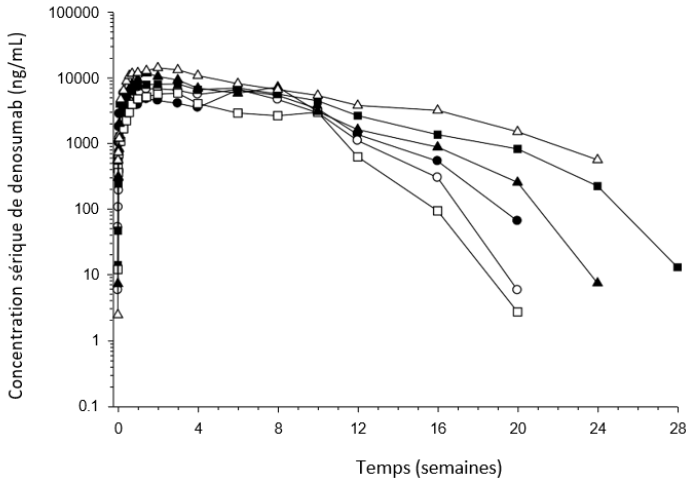


Tableau 7. Moyennes (É-T) des paramètres pharmacocinétiques du denosumab après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 1,0 mg/kg à des femmes ménopausées saines (N = 6)

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

É-T = écart type; C_{max} = concentration maximale observée; Tmax = temps nécessaire à l'atteinte de la Cmax (les valeurs minimale et maximale sont indiquées plutôt que l'É-T); $ASC_{0\text{-}inf}$ = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps du moment précédant l'administration jusqu'à l'infini; CL/F = clairance apparente; DMS = durée moyenne de séjour; $t_{1/2}$ = demi-vie après la Cmax; t1/2,z = demi-vie de la phase terminale

Tableau 8. Moyennes (É-T) des paramètres pharmacocinétiques du denosumab après l'administration sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois à des femmes ménopausées présentant une faible DMO (n = 32-46)*

Dose	T_{max} (jours)	C_{max}	$ASC_{0\text{-}tau}$	CL/F	DMS	$t_{1/2}$ (jours)	C_{min}

		(mcg/mL)	(mcg× jour/mL)	(mL/h)	(jours)		(mcg/mL)
1re	26	7,93	503	6,71	44,2	25,4	0,137
	(2,9 - 32)	(2,95)	(239)	(5,00)	(9,48)	(8,47)	(0,334)
2e	29	6,94	448	7,50	45,0	27,1	0,132
	(1,9 - 42)	(3,18)	(239)	(5,04)	(9,99)	(8,99)	(0,334)

É-T = écart type; DMO = densité minérale osseuse; Cmax = concentration maximale observée; Tmax = temps nécessaire à l'atteinte de la Cmax (les valeurs minimales et maximales sont indiquées plutôt que l'É-T); ASC0-tau = aire sous la courbe de la concentration sérique de denosumab en fonction du temps pour l'intervalle posologique; CL/F = clairance apparente; DMS = durée moyenne de séjour; t1/2 = demi-vie après la Cmax; Cmin = concentration sérique minimale de denosumab
*1re dose : n = 46 pour le Tmax, la Cmax, l'ASC0-tau, la CL/F et la DMS; n = 32 pour la t1/2; n = 38 pour la Cmin
*2e dose : n = 44 pour le Tmax, la Cmax, l'ASC0-tau, la CL/F et la DMS; n = 33 pour la t1/2; n = 39 pour la Cmin

Les paramètres pharmacocinétiques du denosumab n'ont pas été modifiés 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 modifiés par le sexe, l'âge (de 28 à 87 ans), la race ou les états pathologiques.

Dans une étude portant sur 17 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, du midazolam (2 mg par voie orale) a été administré 2 semaines après une dose unique de denosumab (60 mg par voie s.-c.), ce qui se rapproche de l'intervalle médian de 10 jours (min. et max. : 3 et 21 jours) qui précède l'atteinte de la concentration maximale de denosumab (Tmax). Le denosumab n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du midazolam, qui est métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Cela indique que le denosumab ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par la CYP3A4 chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose.

Étude de pharmacocinétique sur la concentration de denosumab dans le sperme

Les concentrations du denosumab dans le sérum et le sperme ont été mesurées chez 12 volontaires en santé (hommes de 43 à 65 ans). Après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 60 mg de denosumab, les valeurs de la Cmax (moyenne [± É-T]) dans les échantillons de sérum et de sperme s'élevaient à 6170 (± 2070) et à 100 (± 81,9) ng/mL, respectivement, soit des concentrations maximales de denosumab dans le sperme équivalant à 0 à 5 % environ de ses concentrations sériques. Les valeurs médianes (min. et max.) de Tmax dans le sérum et le sperme ont été estimées à 8,0 (7,9 et 21) et à 21 (8,0 et 49) jours, respectivement. Lors du dernier dosage (15 semaines environ après la prise), 5 sujets sur 12 affichaient des concentrations quantifiables de denosumab dans le sperme; la moyenne (± É-T) était de 21,1 (± 36,5) ng/mL pour l'ensemble des sujets.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

DENOZA n'est pas indiqué chez les enfants.

- **Personnes âgées**

L'âge n'a pas influé sur la pharmacocinétique du denosumab.

- **Origine ethnique**

La race n'a pas influé sur la pharmacocinétique du denosumab chez les femmes ménopausées.

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observé de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment, la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raison, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Plus de 13 000 patients ont été soumis au dépistage d'anticorps liants au moyen d'une technique sensible d'immunodosage de type pont avec détection par électrochimiluminescence. Moins de 1 % (55 sur 8 113) des patients traités par le denosumab pendant une période allant jusqu'à 5 ans ont obtenu des résultats positifs à ce test de détection d'anticorps (y compris d'anticorps préexistants, transitoires et en développement). Les patients ayant obtenu des résultats positifs ont fait l'objet d'un examen plus poussé visant à rechercher la présence d'anticorps neutralisants par dosage biologique *in vitro* sur des cellules au moyen d'une technique de chimiluminescence; aucun des patients n'a eu de résultat positif à ce test. Aucune indication que la production d'anticorps liants était associée à une altération des paramètres pharmacocinétiques, de la toxicité ou de la réponse clinique n'a été observée.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

Conserver DENOZA à l'abri de la lumière et ne pas l'exposer à des températures supérieures à

25°C.

Éviter d’agiter vigoureusement DENOZA.

Ne pas utiliser DENOZA après la date de péremption imprimée sur l’étiquette.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre : denosumab

Masse moléculaire : 147 kDa (environ)

Formule de structure : Le denosumab est un hétérotétramère d'un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain constitué de 2 chaînes lourdes de la sous-classe gamma 2 (447 acides aminés par chaîne) et de 2 chaînes légères de la sous-classe kappa (215 acides aminés par chaîne).

Propriétés physicochimiques : DENOZA (denosumab) est une solution incolore à jaunâtre.

Caractéristiques du produit

Le denosumab est produit dans des cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois, ou CHO) génétiquement modifiées.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

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

Tableau 9. Étude 1 (FREEDOM)

N° de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)
Étude 1(FREEDOM)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Denosumab à 60 mg ou placebo en injection s.-c. tous les 6 mois pendant 3 ans	7 808 patientes atteintes d'ostéoporose (denosumab : 3 902, placebo : 3 906)	72 (60 et 91)

L'efficacité et l'innocuité du denosumab administré 1 fois tous les 6 mois pendant 3 ans ont été étudiées chez des femmes ménopausées (7 808 femmes âgées de 60 à 91 ans, dont 23,6 % présentaient une fracture vertébrale au début de l'étude) qui avaient un score T de densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire ou de la hanche totale se situant entre −2,5 et −4,0 au départ ainsi qu'un risque de fracture absolu moyen sur 10 ans de 18,60 % (déciles : 7,9-32,4 %) pour les fractures ostéoporotiques majeures et de 7,22 % (déciles : 1,4-14,9 %) pour les fractures de

la hanche. Les femmes atteintes d'autres maladies ou suivant un traitement pouvant affecter les os (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, ostéogenèse imparfaite et maladie de Paget) ont été exclues de cette étude. Les femmes ont été réparties au hasard, puis elles ont reçu une injection s.-c. de placebo (n = 3 906) ou de denosumab à 60 mg (n = 3 902) tous les 6 mois. Elles ont reçu des suppléments de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 400 UI) chaque jour. Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sur 3 ans. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la fréquence des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche, évaluée sur 3 ans. L'étude avait la puissance statistique nécessaire pour détecter une réduction de 45 % de la fréquence des nouvelles fractures vertébrales, une baisse de 40 % du risque de fractures non vertébrales et une diminution de 40 % du risque de fractures de la hanche.

Effets sur la fréquence des fractures

Nouvelles fractures vertébrales

Le denosumab, en association avec du calcium et de la vitamine D comparativement au calcium et à la vitamine D seuls, a significativement réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sur 36 mois, la fréquence étant passée de 7,2 % dans le groupe placebo à 2,3 % dans le groupe denosumab ($p < 0,0001$). La réduction absolue du risque de fractures vertébrales était de 4,8 % tandis que la réduction relative était de 68 % (Tableau 10). Le nombre de patients à traiter pendant 3 ans pour prévenir une nouvelle fracture vertébrale était de 20,7 (IC à 95 % : de 17,3 à 25,8).

Tableau 10. Effet du denosumab sur la fréquence des fractures vertébrales sur 3 ans

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

*$p < 0,0001$

N = nombre de femmes dans l'ensemble d'analyse principale de l'efficacité

Dans l'étude de prolongation ouverte à long terme de l'étude 1, chez 2 343 femmes qui avaient reçu le denosumab dans l'étude 1 et qui ont poursuivi le traitement (années 4 à 10 du traitement par le denosumab), 1 343 (57,3 %) ont atteint la fin de la dixième année. La fréquence des nouvelles fractures vertébrales associée au denosumab est demeurée faible dans les années 4 à 10 (149 [7,0 %] femmes ont présenté au moins 1 nouvelle fracture vertébrale, et 43 [2,4 %] présentaient une fracture vertébrale clinique à la septième année de l'étude de prolongation). Les augmentations annuelles de la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sont demeurées faibles (voir le Tableau 11).

Parmi les 2 207 femmes qui ont reçu le placebo dans l'étude 1 et qui sont passées au denosumab, 1 283 (58,1 %) ont atteint la fin de la dixième année; en outre, la fréquence des nouvelles fractures vertébrales était faible (145 [7,3 %] femmes ont eu au moins 1 nouvelle fracture vertébrale, et 33 [1,9 %] présentaient une fracture vertébrale clinique à la septième année de l'étude de

prolongation). Les augmentations annuelles de la fréquence des nouvelles fractures vertébrales sont demeurées faibles (voir le Tableau 11).

Tableau 11. Effet du denosumab sur la fréquence annuelle des nouvelles fractures vertébrales pendant l'étude de prolongation

Denosumab – Groupe de traitement à long terme[1]		Denosumab – Groupe de traitement avec permutation[2]	
Exposition au denosumab	**Proportion de femmes ayant une nouvelle fracture vertébrale (%)[3]**	**Exposition au denosumab**	**Proportion de femmes ayant une nouvelle fracture vertébrale (%)[3]**
Année 4	1,5[4] (N = 2116)	**Année 1**	0,9[4] (N = 1 991)
Année 5		**Année 2**	
Année 6	1,2 (N = 1809)	**Année 3**	1,5 (N = 1 695)
Année 7	1,4[4] (N = 1585)	**Année 4**	1,9[4] (N = 1 508)
Année 8		**Année 5**	
Année 9	1,3[4] (N = 1323)	**Année 6**	1,6[4] (N = 1 267)
Année 10		**Année 7**	

1 Denosumab – Groupe de traitement à long terme : femmes ayant reçu le denosumab pendant l'étude 1 qui ont poursuivi le traitement pendant l'étude de prolongation.

2 Denosumab – Groupe de traitement avec permutation : femmes ayant reçu le placebo pendant l'étude 1 qui sont passées à denosumab pendant l'étude de prolongation.

3 Selon la fréquence brute

4 Fréquence annuelle annualisée

Fractures de la hanche

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

Chez les femmes qui ont reçu du denosumab durant 3 ans dans le cadre de l'étude 1 et qui ont poursuivi le traitement au cours de l'étude de prolongation ouverte à long terme, la fréquence des fractures de la hanche est demeurée faible durant les années 4 à 10 (22 [1,2 %] femmes ont subi au moins 1 fracture de la hanche). Les augmentations annuelles de la fréquence des fractures de la hanche sont demeurées faibles (respectivement 0,3 %, < 0,1 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,2 %, < 0,1 % et 0,4 % durant les années 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 d'exposition au denosumab).

Chez les femmes qui sont passées au denosumab après avoir reçu un placebo dans le cadre de l'étude 1, la fréquence des fractures de la hanche à la septième année de l'étude de prolongation était faible (26 [1,4 %] femmes avaient subi au moins 1 fracture de la hanche). Les augmentations annuelles de la fréquence des fractures de la hanche sont demeurées faibles (respectivement 0,6 %, 0,1 %, 0,2 %, < 0,1 %, 0,1 %, 0,1 % et 0,2 % durant les années 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 d'exposition au denosumab).

Fractures non vertébrales

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

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

Chez les femmes qui ont reçu le denosumab pendant 3 ans au cours de l'étude 1 et qui ont poursuivi le traitement durant la période de prolongation ouverte à long terme, la fréquence des fractures non vertébrales est demeurée faible dans les années 4 à 10 (172 [9,3 %] femmes ont subi au moins 1 fracture non vertébrale). Les augmentations annuelles de la fréquence des fractures non vertébrales sont demeurées faibles (respectivement 1,5 %, 1,2 %, 1,8 %, 1,6 %, 0,8 %, 1,1 % et 1,9 % après 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 années d'exposition au denosumab). Les fractures non vertébrales survenues pendant la prolongation ouverte à long terme de l'étude 1 étaient le plus souvent des fractures du poignet (n = 70), d'une côte ou de la clavicule (n = 23), de la hanche (n = 22) et de la cheville (n = 17) (n = nombre de femmes concernées).

Chez les femmes qui sont passées au denosumab après avoir reçu un placebo dans l'étude 1, 219 (12,3 %) avaient subi au moins 1 fracture non vertébrale à la septième année de l'étude de prolongation. Les augmentations annuelles de la fréquence des fractures non vertébrales sont demeurées faibles (respectivement 2,5 %, 2,0 %, 2,6 %, 1,2 %, 1,8 %, 1,5 % et 1,7 % après 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 années d'exposition à denosumab). Les fractures non vertébrales survenues pendant les 7 premières années de la prolongation étaient le plus souvent des fractures du poignet (n = 91), de la hanche (n = 26), de la cheville (n = 24), de l'humérus (n = 23) et d'une côte ou de la clavicule (n = 20).

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

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

Durant la période de prolongation ouverte à long terme de l'étude 1, chez les femmes qui avaient été traitées par le denosumab dans l'étude 1 et qui ont poursuivi le traitement (années 4 à 10 du traitement par le denosumab), la DMO a continué d'augmenter dans les années 4 à 10 par rapport aux valeurs de départ de la prolongation aux endroits suivants : colonne lombaire (10,8 %; n = 1 264), hanche totale (3,4 %; n = 1 232), col du fémur (3,8 %; n = 1 232) et trochanter (5,1 %; n = 1 232). Le pourcentage d'augmentation de la DMO par rapport aux valeurs initiales de l'étude 1 (c.-à-d. après 10 ans de traitement) dans le groupe de traitement à long terme était de 21,7 % pour la colonne lombaire, de 9,2 % pour la hanche totale, de 9,0 % pour le col du fémur et de 13,0 % pour le trochanter (n total = 1 251). Les variations annualisées de la DMO pendant la période de prolongation ouverte à long terme de l'étude 1 sont présentées au Tableau 12.

Chez les femmes qui sont passées au denosumab après avoir reçu un placebo dans l'étude 1, les

gains réalisés au chapitre de la DMO depuis le début de la prolongation étaient de 16,5 % (colonne lombaire, n = 1 223), de 7,4 % (hanche totale, n = 1 200), de 7,1 % (col du fémur, n = 1 200) et de 10,3 % (trochanter, n = 1 200) après 7 ans de traitement par le denosumab. Les variations annualisées de la DMO pendant la période de prolongation ouverte avec permutation de l'étude 1 sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Pourcentages annuels de variation de la densité minérale osseuse par site lors de l'étude de prolongation

Denosumab – Groupe de traitement à long terme					Denosumab – Groupe avec permutation				
Exposition au denosumab	**Colonne lombaire % (n)**	**Hanche totale % (n)**	**Col fémoral % (n)**	**Trochanter % (n)**	**Exposition au denosumab**	**Colonne lombaire % (n)**	**Hanche totale % (n)**	**Col fémoral % (n)**	**Trochanter % (n)**
Année 4	1,8 (2 087)	0,8 (2 065)	0,9 (2 065)	1,1 (2 065)	**Année 1**	5,4 (1 980)	3,1 (1 941)	2,3 (1 941)	4,1 (1 941)
Année 5	1,7 (2 017)	0,6 (1 998)	0,4 (1 998)	0,9 (1 998)	**Année 2**	2,5 (1 898)	1,1 (1 870)	1,1 (1 870)	1,4 (1 870)
Année 6	1,5 (1 572)	0,5 (1 549)	0,5 (1 549)	0,8 (1 549)	**Année 3**	1,7 (1 468)	0,8 (1 439)	0,8 (1 439)	1,2 (1 439)
Année 7 / **Année 8**	1,6[a] (1 361)	0,4[a] (1 330)	0,6[a] (1 330)	0,6[a] (1330)	**Année 4** / **Année 5**	1,8[a] (1 281)	0,7[a] (1 252)	0,8[a] (1 252)	0,9[a] (1 252)
Année 9 / **Année 10**	1,6[a] (1 245)	0,4[a] (1 206)	0,5[a] (1 206)	0,7[a] (1 206)	**Année 6** / **Année 7**	1,8[a] (1 206)	0,6[a] (1 174)	0,7[a] (1 174)	0,9[a] (1 174)

[a] Variation annuelle annualisée
n = nombre de sujets pour lesquels des résultats ont été constatés aux deux points de mesure d'intérêt

Histologie et histomorphométrie osseuses

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

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

Cinquante-neuf femmes ont pris part à la sous-étude sur la biopsie osseuse au 24[e] mois (N = 41) et/ou au 84[e] mois (N = 22) de l'étude de prolongation, ce qui représentait jusqu'à 5 et 10 ans de traitement par le denosumab, respectivement. Les résultats de la biopsie osseuse ont révélé une architecture et une qualité normales, sans aucun signe d'anomalies de la minéralisation, d'os fibreux ou de fibrose médullaire, et ont mis en évidence la diminution prévue du renouvellement osseux.

La présence d'un double marquage à la tétracycline dans un prélèvement biopsique indique un remodelage osseux actif, tandis que l'absence de marquage à la tétracycline peut indiquer une

inhibition de la formation osseuse. Parmi les sujets traités par le denosumab, 35 % ne présentaient pas de marquage lors de la biopsie du 24e mois et 38 % n'en présentaient pas lors de la biopsie du 36e mois, alors que 100 % des patientes ayant reçu le placebo présentaient un double marquage en ces 2 occasions. Comparativement au placebo, le traitement par le denosumab a donné lieu à une fréquence d'activation pratiquement nulle et à des taux de formation osseuse considérablement réduits. Toutefois, les conséquences à long terme de ce degré d'inhibition du remodelage osseux sont inconnues.

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures

L'efficacité et l'innocuité du denosumab ont été évaluées chez des hommes atteints d'ostéoporose dans une étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu.

Tableau 13. Étude 5 (ADAMO)

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)
Étude 5 (ADAMO)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Denosumab à 60 mg ou placebo par injection s.-c. tous les 6 mois (2 doses)	242 hommes atteints d'ostéoporose (denosumab : 121, placebo : 121)	65 (31 et 84)

L'efficacité et l'innocuité du denosumab dans l'augmentation de la masse osseuse chez des hommes atteints d'ostéoporose ont été démontrées dans une étude internationale de 1 an, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire. Les sujets avaient une faible masse osseuse et une DMO initiale indiquant un score T de –2,0 à –3,5 à la colonne lombaire ou au col fémoral. Les hommes dont le score T de DMO était entre –1,0 et –3,5 à la colonne lombaire ou au col fémoral et ayant des antécédents de fracture de fragilisation ont également été admis à l'étude. Étaient exclus les hommes atteints d'autres maladies (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, ostéogenèse imparfaite et maladie de Paget) ou recevant un traitement pouvant avoir un effet sur les os.

Les 242 hommes de 31 à 84 ans admis à l'étude ont reçu, après la répartition aléatoire, une injection sous-cutanée de denosumab à 60 mg (n = 121) ou d'un placebo (n = 121) 1 fois tous les 6 mois. Les patients ont également reçu un supplément d'au moins 1 000 mg de calcium et d'au moins 800 UI de vitamine D par jour.

Les taux de fractures antérieures dans les groupes denosumab ou placebo, respectivement, se répartissaient ainsi : 91 événements chez 47 patients (38,8 %) contre 76 chez 48 patients (39,7 %) dans le cas des fractures autodéclarées subies depuis l'âge de 30 ans; 18 chez 16 patients (13,2 %) contre 21 chez 20 patients (16,5 %) pour les fractures ostéoporotiques majeures autodéclarées; 43 chez 30 patients (24,8 %) contre 31 chez 25 patients (20,7 %) pour les fractures vertébrales existantes confirmées.

Le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire 1 an après le début de l'étude. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient le pourcentage de variation de la DMO à la hanche totale et au col fémoral 1 an après le début de l'étude.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Le traitement par le denosumab a entraîné une augmentation statistiquement significative de la DMO après 1 an. Les différences entre les traitements sur le plan de la DMO s'établissaient comme suit après 1 an : 4,8 % (+5,7 % sous denosumab, +0,9 % sous placebo, $p < 0,0001$ [IC à 95 % : de 4,0 % à 5,6 %]) pour la colonne lombaire; 2,0 % (+2,4 % sous denosumab, +0,3 % sous placebo) pour la hanche totale et 2,2 % (+2,1 % sous denosumab, 0,0 % sous placebo) pour le col fémoral.

Les effets sur la DMO à la colonne lombaire ont été systématiquement observés sans égard aux caractéristiques initiales des patients (âge, race, poids ou indice de masse corporelle [IMC], DMO, concentrations de testostérone et taux de renouvellement osseux).

Le lien entre l'augmentation de la densité osseuse et la réduction des fractures chez les hommes atteints d'ostéoporose n'a pas été établi.

Histologie et histomorphométrie osseuses

Une étude secondaire sur la biopsie osseuse de la crête transiliaque a été réalisée pour 29 des 242 patients de l'étude 5 dans certains centres (17 échantillons dans le groupe denosumab, 12 dans le groupe placebo), après 12 mois de traitement. Six des échantillons prélevés dans le groupe denosumab se prêtaient à une évaluation d'histomorphométrie quantitative complète. Les évaluations histologiques qualitatives ont révélé une qualité et une architecture osseuses normales. Aucun signe d'anomalies de minéralisation, d'os fibreux ou de fibrose médullaire n'a été mis en évidence chez les patients traités par le denosumab.

Tous les sujets devant subir une biopsie ont été soumis à un double marquage à la tétracycline et à la déméclocycline avant l'intervention. La présence d'un double marquage à la tétracycline dans un échantillon biopsique indique un remodelage osseux actif, tandis que l'absence de marquage à la tétracycline peut indiquer une inhibition de la formation osseuse. Chez les patients traités par le denosumab, 6 % (n = 1) ne présentaient aucun marquage à la biopsie du 12^{e} mois, tandis que 100 % des patients ayant reçu un placebo (n = 12) présentaient un double marquage. Comparativement au placebo, le traitement par le denosumab a été associé à des taux nettement réduits de formation osseuse. Toutefois, les conséquences à long terme de ce degré d'inhibition du remodelage osseux sont inconnues.

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique et qui sont à risque élevé de fractures

Tableau 14. Étude 6

N^{o} de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)
Étude 6	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Denosumab à 60 mg ou placebo par injection s.-c. tous les 6 mois durant 3 ans	1 468 patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique (denosumab : 734, placebo : 734)	75 (48 et 97)

L'efficacité et l'innocuité du denosumab dans le traitement de la perte osseuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique ont été démontrées au cours d'une étude internationale d'une durée de 3 ans, à répartition aléatoire (1:1), à double insu et contrôlée par placebo.

Les hommes âgés de moins de 70 ans avaient soit un score T de DMO de −1,0 à −4,0 à la colonne lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral, soit des antécédents de fracture ostéoporotique. Le score T initial moyen pour la DMO à la colonne lombaire était de −0,4, et 22 % des hommes avaient une fracture vertébrale au début de l'étude. Les 1 468 hommes admis à l'étude étaient âgés de 48 à 97 ans (âge moyen de 75 ans). Après la répartition aléatoire, ils ont reçu des injections sous-cutanées soit de placebo (n = 734) ou de denosumab à 60 mg (n = 734) 1 fois tous les 6 mois pour un total de 6 doses. La répartition aléatoire comprenait une stratification selon l'âge (< 70 ans contre ≥ 70 ans) et la durée du traitement antiandrogénique au moment de l'admission à l'étude (≤ 6 mois contre > 6 mois). Tous les hommes, peu importe leur âge, avaient un cancer de la prostate confirmé par un examen histologique. Au moment de l'admission à l'étude, 79 % des patients recevaient le traitement antiandrogénique depuis plus de 6 mois. Tous avaient reçu la directive de prendre un supplément quotidien d'au moins 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire 24 mois après le début de l'étude. La DMO de la colonne lombaire après 2 ans de traitement était plus élevée chez les patients traités par le denosumab que chez ceux ayant reçu le placebo (−1,0 % sous placebo, +5,6 % sous denosumab; la différence entre les traitements était de 6,7 % [IC à 95 % : de 6,2 à 7,1]; $p < 0,0001$).

Environ 62 % des patients ont été suivis durant 3 ans, et les différences de la DMO après 3 ans s'établissaient comme suit : 7,9 % (−1,2 % sous placebo, +6,8 % sous denosumab) à la colonne lombaire, 5,7 % (−2,6 % sous placebo, +3,2 % sous denosumab) à la hanche totale et 4,9 % (−1,8 % sous placebo, +3,0 % sous denosumab) au col fémoral ($p < 0,0001$). Les effets sur la DMO de la colonne lombaire ont été constants chez des sous-groupes pertinents définis en fonction des valeurs initiales suivantes : âge, race, région géographique, poids ou IMC, DMO, degré de renouvellement osseux, durée du traitement antiandrogénique et antécédents de fracture vertébrale au début de l'étude.

Effets sur les fractures vertébrales

L'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 36^{e} mois, confirmées par une évaluation radiologique réalisée par 2 radiologues indépendants, constituait une autre variable secondaire clé de l'efficacité. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 12^{e} mois et jusqu'au 24^{e} mois a été évaluée à titre de critère exploratoire. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales après 3 ans, ajustée en fonction des années-sujets, a été de 0,6 et de 1,6 par 100 années-sujets dans les groupes denosumab et placebo, respectivement. Denosumab a significativement réduit l'incidence des nouvelles fractures vertébrales après 3 ans (valeur ajustée de $p = 0,0125$). La réduction relative du risque fondée sur l'incidence cumulative des nouvelles fractures après 3 ans était de 62 % (valeur ajustée de l'IC à 95 % : de 13 à 83) (réduction absolue du risque de 2,4 %; valeur ajustée de l'IC à 95 % : de 0,4 à 4,4). La réduction relative du risque de nouvelles fractures vertébrales était de 85 % après 1 an (réduction absolue du risque de 1,6 %) et de 69 % après 2 ans (réduction absolue du risque de 2,2 %).

Traitement visant à accroître la masse osseuse chez les femmes qui reçoivent un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant contre le cancer du sein non métastatique, qui ont une faible masse osseuse et qui sont à risque élevé de fractures

Tableau 15. Étude 7

N° de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)
Étude 7	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Denosumab à 60 mg ou placebo par injection s.-c. tous les 6 mois durant 2 ans	252 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique (denosumab : 127, placebo : 125)	60 (35 et 84)

L'efficacité et l'innocuité du denosumab dans le traitement de la perte osseuse chez les femmes qui reçoivent un inhibiteur de l'aromatase (IA) comme traitement adjuvant contre le cancer du sein ont été étudiées au cours d'une étude internationale d'une durée de 2 ans, à répartition aléatoire (1:1), à double insu et contrôlée par placebo.

Les femmes avaient un score T de DMO de −1,0 à −2,5 à la colonne lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral au départ, et elles n'avaient pas subi de fracture après l'âge de 25 ans. Le score T initial moyen pour la DMO à la colonne lombaire était de −1,1, et 2,0 % des femmes avaient une fracture vertébrale au début de l'étude. Les 252 femmes admises à l'étude étaient âgées de 35 à 84 ans (âge moyen de 60 ans). Après la répartition aléatoire, elles ont reçu des injections sous-cutanées soit de placebo (n = 125) ou de denosumab à 60 mg (n = 127) 1 fois tous les 6 mois pour un total de 4 doses. La répartition aléatoire comprenait une stratification selon la durée du traitement adjuvant par un IA au moment de l'admission à l'étude (≤ 6 mois contre > 6 mois). Au moment de l'admission à l'étude, 62 % des patientes recevaient le traitement adjuvant par un IA depuis plus de 6 mois. Toutes avaient reçu la directive de prendre un supplément quotidien de 1 000 mg de calcium et d'au moins 400 UI de vitamine D.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Le paramètre d'efficacité principal était le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire 12 mois après le début de l'étude. La DMO de la colonne lombaire après 12 mois était plus élevée chez les patientes traitées par le denosumab que chez celles ayant reçu le placebo (−0,7 % sous placebo, +4,8 % sous denosumab; la différence entre les traitements était de 5,5 % [IC à 95 % : de 4,8 à 6,3]; $p < 0,0001$).

Environ 81 % des patientes ont été suivies durant 2 ans, et les différences dans la DMO après 2 ans s'établissaient comme suit : 7,6 % (−1,4 % sous placebo, +6,2 % sous denosumab) à la colonne lombaire, 4,7 % (−1,0 % sous placebo, +3,8 % sous denosumab) à la hanche totale et 3,6 % (−0,8 % sous placebo, +2,8 % sous denosumab) au col fémoral.

Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes à risque élevé de fractures

Tableau 16. Étude 8

Nº de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)
Étude 8	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu et avec groupes parallèles, contrôlée par un produit actif	Denosumab à 60 mg par injection s.-c. tous les 6 mois ou risédronate à 5 mg par voie orale 1 fois par jour durant 1 an	795 patients (70 % de femmes et 30 % d'hommes) denosumab Début de la corticothérapie : 145 Poursuite de la corticothérapie : 253 Risédronate Début de la corticothérapie : 145 Poursuite de la corticothérapie : 252	63 (20 et 94)

Les femmes et les hommes admis à l'étude étaient âgés de 20 à 94 ans (âge moyen de 63 ans) et recevaient une corticothérapie (≥ 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) pour une durée prévue d'au moins 6 mois dans le but de traiter un trouble rhumatismal, respiratoire ou cutané ou encore une autre maladie inflammatoire. Deux sous-populations ont été évaluées : une première qui poursuivait la corticothérapie (patients ayant reçu une corticothérapie pendant au moins 3 mois avant la sélection; n = 505) et une deuxième qui commençait la corticothérapie (patients ayant reçu une corticothérapie pendant moins de 3 mois avant la sélection; n = 290). Tous les patients de moins de 50 ans admis à l'étude avaient des antécédents de fracture ostéoporotique. Tous les patients de 50 ans ou plus faisant partie de la sous-population qui poursuivait la corticothérapie avaient des scores T initiaux ≤ −2,0 pour la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col fémoral ou des scores T ≤ −1,0 pour la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col fémoral et des antécédents de fracture ostéoporotique.

Après la répartition aléatoire (1:1), les patients ont reçu soit 60 mg de denosumab par voie s.-c. tous les 6 mois (n = 398) ou 5 mg de risédronate par voie orale 1 fois par jour (témoin actif) (n = 397). Dans chacune des sous-populations, la répartition aléatoire comportait une stratification en fonction du sexe. Tous les patients ont reçu la directive de prendre des suppléments de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 800 UI) chaque jour.

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire 12 mois après le début de l'étude. Dans la sous-population des patients qui poursuivaient la corticothérapie, le pourcentage de variation de la DMO initiale de la colonne lombaire après 1 an de traitement était plus élevé chez les patients traités par le denosumab que chez ceux ayant reçu le risédronate (+4,4 % sous denosumab et +2,3 % sous risédronate; différence entre les traitements : 2,1 % [IC à 95 % : de 1,4 à 3,0; $p < 0,001$]) (Tableau 17). Dans la sous-population de patients qui commençaient la corticothérapie, le pourcentage de variation de la DMO initiale de la colonne lombaire après 1 an de traitement était plus élevé chez les patients traités par le denosumab que chez ceux ayant reçu le risédronate (+3,8 % sous denosumab et +0,8 % sous risédronate; différence entre les traitements : 3,0 % [IC à 95 % : de 2,0 à 3,9; $p < 0,001$]).

Dans l'une et l'autre des sous-populations, les résultats relatifs à la DMO de la hanche totale étaient concordants.

La corrélation entre une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique n'a pas été confirmée par une méthode directe.

Tableau 17. Résultats de l'étude 8 portant sur des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique et exposés à un risque élevé de fractures (denosumab c. risédronate)

Sous-population	Endroit	Denosumab Variation moyenne (%) de la DMO après 1 an (IC à 95 %)	Risédronate Variation moyenne (%) de la DMO après 1 an (IC à 95 %)	Différence entre les traitements Moyenne (IC à 95 %)	Valeur de *p*
Poursuite de la corticothérapie	Colonne lombaire	4,4 (3,8 - 5,0) (N = 209)	2,3 (1,7 - 2,9) (N = 211)	2,1 (1,4 - 3,0)	< 0,001*
	Hanche totale	2,1 (1,7 - 2,5) (N = 217)	0,6 (0,2 - 1,0) (N = 215)	1,5 (1,0 - 2,1)	< 0,001*
Début de la corticothérapie	Colonne lombaire	3,8 (3,1 - 4,5) (N = 119)	0,8 (0,2 - 1,5) (N = 126)	3,0 (2,0 - 3,9)	< 0,001*
	Hanche totale	1,7 (1,2 - 2,2) (N = 119)	0,2 (-0,2 - 0,7) (N = 128)	1,5 (0,8 - 2,1)	< 0,001*

***** La valeur de *p* est ajustée pour de multiples comparaisons au sein de chaque sous-population. Fondé sur un modèle d'analyse de la covariance avec ajustement selon le traitement, la DMO initiale, le sexe, le type d'appareil et l'interaction entre la DMO initiale et l'appareil. Dans le cas de la sous-population poursuivant la corticothérapie, la durée de la corticothérapie antérieure (< 12 mois contre ≥ 12 mois) a été incluse à titre de covariable additionnelle.

15 Micobiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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

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

Chez les singes, le passage au denosumab après un traitement de 6 mois à l'alendronate n'a

entraîné aucune baisse significative du taux sérique de calcium et a significativement augmenté ou maintenu la DMO du corps entier, de la colonne lombaire et de la partie distale du radius. Les paramètres de la résistance osseuse à ces endroits se sont maintenus ou améliorés après le passage au denosumab, comparativement à la poursuite du traitement par l'alendronate. La résistance osseuse et la réduction de la résorption osseuse se sont maintenues ou améliorées dans tous les endroits évalués chez les singes qui sont passés de l'alendronate au denosumab.

Étant donné que l'activité biologique du denosumab chez les animaux est propre aux primates non humains, l'évaluation de souris génétiquement modifiées (« *knockout* », c.-à-d. dont certains gènes sont inactivés) ou le recours à d'autres inhibiteurs biologiques de la voie du RANK et de son ligand, plus précisément l'OPG-Fc, a fourni des renseignements additionnels sur les propriétés pharmacodynamiques du denosumab. Des souris *knockout* pour le RANK ou le RANKL ont présenté une altération de la formation des ganglions lymphatiques, une absence de lactation due à l'inhibition de la maturation des glandes mammaires (développement lobulo-alvéolaire durant la gestation), une réduction de la croissance osseuse ainsi que l'absence d'éruption des dents. Des changements phénotypiques similaires ont été observés dans une étude de corroboration effectuée sur des rats de 2 semaines auxquels a été administré un inhibiteur du ligand du RANK, l'OPG-Fc. Après 10 semaines d'étude, ces changements étaient partiellement réversibles dans ce modèle lorsque l'administration d'inhibiteurs du ligand du RANK a été interrompue. Pour obtenir des renseignements précis sur l'étude, voir le Tableau 18, Sommaire des études précliniques du denosumab sur la toxicité et la reproduction.

Génotoxicité

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

Cancérogénicité

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

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

Tableau 18. Sommaire des études précliniques du denosumab sur la toxicité et la reproduction

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
Toxicité de doses répétées	Macaque de Buffon	6	Sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.)	1 fois par semaine : 0, 0,1, 1,0 et 10,0 (s.-c.); 10,0 (i.v.)	Administration pendant 1 mois puis période de récupération de 3 mois	En accord avec l'action pharmacologique du denosumab, il y a eu des diminutions rapides et marquées des marqueurs circulants du renouvellement osseux à toutes les doses. En corrélation avec ces changements, une augmentation de la DMO a été notée chez les mâles recevant les doses de 1 et de 10 mg/kg. À l'exception de la DMO qui a eu tendance à se maintenir, ces changements se sont renversés ou étaient en train de se renverser après une période de 3 mois sans traitement. Aucun effet lié au traitement n'a été observé dans le poids des organes ou les caractéristiques histopathologiques.	10 (s.-c. et i.v.)
	Macaque de Buffon	8	Sous-cutanée	1 fois par mois : 0, 1, 10, 50	6 et 12 mois de traitement, puis période de récupération de 3 mois	En accord avec l'action pharmacologique du denosumab, il y a eu des diminutions rapides et marquées des marqueurs circulants du renouvellement osseux à 10 et à 50 mg/kg. En corrélation avec ces changements, une augmentation de la DMO, de	50

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
						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 de 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 chondroclasie ont été observés à 10 et à 50 mg/kg. Ces changements se sont renversés ou étaient en train de se renverser après une période de 3 mois sans traitement. Aucun effet lié au traitement n'a été observé à l'ophtalmoscopie, ni sur les plans de la physiologie cardiovasculaire, de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes, des immunoglobulines circulantes, des sous-ensembles de lymphocytes circulants ou du poids des organes.	
Fertilité chez la femelle	Macaque de Buffon	6 femelles	Sous-cutanée	1 fois par semaine : 0,	La durée de 2 cycles	Aucun effet lié au traitement sur la cyclicité, les hormones de la reproduction en	12,5

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
				2,5, 5, 12,5	menstruels avant l'accouplement et pendant 4 semaines après celui-ci	circulation et le succès de l'accouplement.	
Développement embryofœtal	Macaque de Buffon	16 femelles	Sous-cutanée	1 fois par semaine : 0, 2,5, 5, 2,5	Jours de gestation 20 à 50	Aucun effet lié au traitement sur la mère ou le développement embryonnaire n'a été observé. Les ganglions lymphatiques périphériques n'ont pas été évalués.	12,5
Développement prénatal et postnatal	Macaque de Buffon	29 femelles	Sous-cutanée	1 fois par mois : 0, 50	Des jours de gestation 20 à 22 jusqu'à la naissance	Des augmentations des pertes fœtales pendant la gestation, de la mortinatalité et de la mortalité postnatale ont été constatées (voir le Tableau 19). Chez les rejetons, les effets liés au traitement comprenaient : une diminution du gain pondéral et un retard de la croissance néonatale; des anomalies squelettiques résultant d'une perturbation de l'ostéorésorption durant la phase de croissance rapide (notamment la présence d'os à la base du crâne modifiant la forme du crâne et causant une exophtalmie); une solidité osseuse réduite et	Une DSENO n'a pas été établie.

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
						des fractures liées au traitement; une diminution de l'hématopoïèse; une réduction des taux sériques des marqueurs de l'ostéoformation et de l'ostéorésorption; une malposition des dents et une dysplasie dentaire (sans effets indésirables sur l'éruption des dents); des infections et l'absence de ganglions lymphatiques périphériques. À la suite d'une période de récupération allant de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, certains effets persistaient, soit : une légère diminution de la longueur des os (fémurs, vertèbres et mâchoires); une diminution de l'épaisseur de l'os cortical associée à une solidité osseuse réduite; une hématopoïèse extramédullaire; une dysplasie dentaire et l'absence de ganglions lymphatiques ou une réduction de leur taille. Un des nouveau-nés présentait une minéralisation allant de minime à modérée dans plusieurs tissus. Le taux de croissance initialement plus bas a rejoint (sans jamais	

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
						dépasser) celui du groupe témoin; par conséquent, les rejetons exposés au denosumab sont restés plus petits que ceux du groupe témoin, comme l'ont montré le poids corporel et les données morphométriques. Chez les mères qui avaient reçu du denosumab, il y a eu une réduction des taux sériques des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses et du taux de phosphatase alcaline. À la fin de la période sans traitement, ces taux s'étaient rétablis. Le développement des glandes mammaires maternelles était normal. De la naissance à l'âge de 1 mois, les taux sanguins de denosumab des nouveau-nés étaient mesurables (de 22 à 621 % des taux maternels). Un seul nouveau-né avait une concentration mesurable au 91e jour de vie; au 180e jour, aucun n'en avait. En règle générale, les effets observés chez les mères et leurs rejetons correspondaient aux effets pharmacologiques du denosumab.	

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
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
	Rats Sprague Dawley sevrés	71 mâles et 67 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc de rat : 1 et 10 mg/kg/sem. RANK-Fc murin : 10 mg/kg/sem	6 semaines	Augmentation du volume, de la densité et de la résistance des os. Augmentation du tissu osseux spongieux accompagnée d'une baisse du nombre d'ostéoclastes. Réduction de la croissance des os longs accompagnée d'une altération de la morphologie des cartilages de conjugaison et d'une augmentation de l'épaisseur. Altération de l'éruption des dents et de la formation des racines des dents	S.O.
	Rats Sprague Dawley nouveau-nés	51 mâles et 49 femelles	Sous-cutanée	OPG-Fc de rat ou ALN : 5 µL/g/sem. pendant 6 sem. suivi d'un congé thérapeutique de 10 sem.	16 semaines	Dix semaines après l'arrêt d'un cycle de 6 semaines de traitement par l'OPG-Fc, les rats nouveau-nés présentaient des signes de correction de la résorption osseuse et de normalisation partielle de la densité, de la taille et de la résistance des os. L'éruption des molaires, nettement retardée pendant l'administration de l'OPG-Fc, a repris partiellement chez certains animaux dans les	S.O.

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
						10 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Les augmentations relatives du volume, de la densité et de la résistance des os observées pendant les 6 semaines de traitement par l'ALN se maintenaient généralement 10 semaines après l'arrêt du traitement; par contre, l'éruption des molaires ne s'est pas normalisée dans le même laps de temps. Des changements modestes du cartilage de conjugaison ont continué d'être observés 10 semaines après l'arrêt de l'OPG-Fc à fortes doses. La taille des os, le poids corporel, et le développement des racines des molaires étaient significativement diminués 10 semaines après l'arrêt de l'OPG-Fc ou de l'ALN comparativement au groupe témoin.	
Autres études – Réactivité tissulaire croisée	Macaque de Buffon, rat, lapin	S.O.	*In vitro*	5 ou 25 mcg /mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde chez le lapin et le macaque de Buffon et une coloration des chondrocytes chez le rat ont été observées.	S.O.
	Macaque de Buffon, humain	S.O.	*In vitro*	1 ou 10 mcg/mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde a été notée chez le macaque, mais aucune coloration n'a été observée	S.O.

Type d'étude	Espèce et souche	Nombre par sexe et/ou par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg) et schéma posologique	Durée de l'étude	Observations relatives au traitement	DSENO (mg/kg)
						chez l'humain.	
	Humain	S.O.	*In vitro*	1 ou 10 mcg/mL	S.O.	Une coloration du tissu lymphoïde a été observée.	S.O.

DSENO = dose sans effet nocif observé; S.O. = sans objet

Tableau 19. Pertes fœtales totales[c], tous les groupes

Dose, (mg/kg)	N[bre] total de femelles gravides; n[bre] de naissances (M/F)	Jour de gestation (JG) à la perte du fœtus	Pertes fœtales (%) selon la dose			
			Gestation complète	1[er] trimestre (20[e] - 50[e] JG)	Total au 3[e] trimestre (≥ 100 JG)	Mortinaissances au 3[e] trimestre (≥ 140 JG)
0	29; 22 (13/9)	JG : 32, 32, 33, 104, 152, 157, 170	24,1 % (7/29)	10,3 % (3/29)	13,8 % (4/29)	10,3 % (3/29)
50	29; 16 (7/9)	JG : 31, 32, 33, 33, 46, 88[a], 132, 151, 156[a], 157, 158, 160, 168	40,7 % (11/27) 44,8 %** (13/29)	17,2 % (5/29)	22,2 % (6/27) 24,1 %** (7/29)	18,5 % (5/27) 20,7 %** (6/29)
Témoins historiques[b] Minimum - maximum			24,8 % (33/133) (6,7 - 38,9 %)	6,8 % (9/133) (0 - 11,8 %)	15,8 % (21/133) (0 -28,6 %)	9,0 % (12/133) (0 - 16,7 %)

[a] Deux femelles adultes ont été exclues des calculs sur les pertes fœtales sauf durant le 1[er] trimestre parce que chacune a produit des anticorps anti-médicament (AAM) à partir du 76[e] jour de gestation, ce qui s'est traduit par une baisse de l'effet du médicament (biomarqueurs osseux) avant la perte du fœtus; les résultats marqués de l'astérisque double (**) comprennent ces femelles adultes productrices d'AAM.

[b] Selon 8 études plus approfondies sur le développement prénatal et postnatal conduites au centre de recherche de 2008 à 2010.

[c] Les fœtus perdus avant le 140e jour de gestation ont été considérés comme des avortements et ceux perdus après, comme des mortinaissances.

17 Monographies de référence

PROLIA[MD] (denosumab injection à 60 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 276666, Monographie de produit, Amgen Canada Inc., 2023-11-24

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrDENOZAMC

Denosumab injection

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **DENOZA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **DENOZA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

DENOZA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence PROLIAMD. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée au Canada.

À quoi sert DENOZA :

DENOZA est utilisé pour :

- Traiter l'ostéoporose (amincissement et affaiblissement des os) chez les femmes ménopausées qui :
  - ont un risque accru de fractures, ou
  - ne peuvent pas utiliser d'autres médicaments contre l'ostéoporose, ou chez qui les autres médicaments contre l'ostéoporose n'ont pas bien fonctionné.
- Augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures.
- Augmenter la masse osseuse et possiblement réduire les fractures susceptibles de se produire lors de la prise d'un médicament qui réduit le taux de testostérone dans le but de traiter un cancer de la prostate qui ne s'est pas répandu à d'autres parties du corps (cancer non métastatique).
- Augmenter la masse osseuse chez les femmes qui reçoivent certains traitements contre un cancer du sein qui ne s'est pas répandu à d'autres parties du corps (non métastatique) et qui sont à risque élevé de fractures.
- Augmenter la masse osseuse dans le but de traiter l'ostéoporose chez les femmes et les hommes exposés à un risque élevé de fractures en raison de la prise d'un corticostéroïde, telle la prednisone.
- Augmenter la masse osseuse dans le but de prévenir l'ostéoporose chez les femmes et les hommes exposés à un risque élevé de fractures en raison d'un nouveau traitement par un

corticostéroïde, telle la prednisone.

Ce que l'ostéoporose est :

Le tissu osseux est en constante évolution. Il existe des cellules spéciales dans l'organisme, appelées ostéoclastes, dont la fonction principale est d'éliminer le tissu osseux. Il existe également un autre type de cellules, appelées ostéoblastes, qui servent à former les os. Dans l'os normal, il y a un équilibre entre les actions de ces 2 types de cellules. Chez les personnes atteintes d'ostéoporose, cet équilibre est rompu. Les cellules qui éliminent le tissu osseux sont trop actives et détruisent le tissu osseux plus vite que l'organisme est capable d'en former du nouveau. Le résultat est que les os deviennent plus minces, plus fragiles et plus susceptibles de se casser. L'ostéoporose peut être présente sans entraîner de douleur ou d'autres symptômes. Parfois, le premier symptôme d'ostéoporose est une fracture de fragilité, un os cassé à la suite d'une chute mineure ou d'activités simples telles que soulever un sac d'épicerie ou sortir du lit. Une fracture de fragilité peut augmenter sensiblement le risque de fractures ultérieures. En plus de vous prescrire DENOZA, votre médecin peut vous proposer d'autres moyens d'assurer la santé de vos os.

Les interventions chirurgicales ou les médicaments qui font cesser la production d'œstrogènes ou de testostérone dans le but de traiter un cancer du sein ou de la prostate peuvent aussi causer une perte osseuse et faire en sorte que certains os sont plus fragiles et cassent plus facilement.

Les corticostéroïdes, comme la prednisone, peuvent aussi rendre les os plus minces et plus fragiles, ce qui peut augmenter le risque de se casser un os.

Comment fonctionne DENOZA :

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

Les ingrédients de DENOZA sont :

Ingrédient médicinal : denosumab

Ingrédients non médicinaux : sorbitol, acide acétique, polysorbate 20, eau pour injection et hydroxyde de sodium. La seringue préremplie n'est pas faite de latex de caoutchouc naturel.

DENOZA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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

DENOZA est une solution incolore à jaunâtre. Ne pas utiliser si la solution est trouble.

N'utilisez pas DENOZA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au denosumab ou à un autre ingrédient de DENOZA. Des réactions

allergiques (p. ex. une éruption cutanée, une urticaire, ou dans de rares cas, une enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou encore des difficultés respiratoires) ont été signalées.

- Vous avez un faible taux de calcium sanguin (hypocalcémie).
- Vous avez moins de 18 ans (voir aussi **À quoi sert DENOZA** ci-dessus et **Autres mises en garde** ci-dessous).
- Vous êtes enceinte ou allaitez.
- Vous êtes une femme qui n'a pas atteint la ménopause (sauf si vous avez un cancer du sein diagnostiqué ou si vous prenez DENOZA pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose liée à l'utilisation de corticostéroïdes [voir aussi **À quoi sert DENOZA** ci-dessus et **Autres mises en garde** ci-dessous]).
- Vous prenez actuellement d'autres médicaments contenant du denosumab.
- Vous n'avez pas accès à un professionnel de la santé ou à une personne ayant reçu une formation sur l'administration de l'injection.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser DENOZA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

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

DENOZA peut entraver le développement normal des os et des dents chez les fœtus, les bébés nourris au sein et les enfants de moins de 18 ans. DENOZA n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Ne prenez pas DENOZA si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir car DENOZA pourrait faire du tort à un enfant à naître. Votre professionnel de la santé devrait vous faire passer un test de grossesse avant le début de votre traitement par DENOZA. Utilisez une méthode de contraception efficace tout au long du traitement par DENOZA et pendant au moins 5 mois après avoir pris votre dernière dose de DENOZA. Cessez de prendre DENOZA et avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par DENOZA.

Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre DENOZA. Celui-ci peut également perturber l'allaitement.

DENOZA peut abaisser le taux de calcium dans le sang. Si vous avez tendance à avoir de faibles taux de calcium, votre médecin demandera des analyses sanguines, en particulier au cours des premières semaines suivant le début du traitement par DENOZA. Un taux de calcium très faible peut entraîner une hospitalisation, des événements mettant la vie en danger et le décès. Un faible taux de calcium sanguin doit être traité avant le début du traitement par DENOZA. Les symptômes d'un faible taux de calcium sanguin peuvent comprendre des spasmes musculaires, des soubresauts, des crampes, un engourdissement ou des picotements dans les mains, les pieds ou autour de la bouche, et de la faiblesse. Certains patients peuvent ne présenter aucun symptôme d'un faible taux de calcium. Avisez votre médecin si vous avez n'importe lequel de ces symptômes. Avisez également votre médecin si vous avez ou avez déjà eu de graves problèmes de reins, car ceux-ci peuvent accroître le risque d'un faible taux de calcium.

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

- fièvre ou frissons
- peau rouge, enflée, chaude ou sensible au toucher
- douleur abdominale intense
- envies d'uriner fréquentes ou impérieuses ou sensation de brûlure en urinant

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

- rougeur
- démangeaison
- éruption cutanée
- peau sèche ou parcheminée
- lésion ouverte, croûtes ou desquamation
- cloques (« ampoules »)

Une fois que vous avez commencé à prendre DENOZA :

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

Un trouble dentaire appelé ostéonécrose de la mâchoire, qui peut causer une perte des dents et de l'os de la mâchoire, a été signalé chez des patients traités par denosumab. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire pourrait augmenter en fonction de la durée du traitement par DENOZA. Informez immédiatement votre médecin et votre dentiste de tout symptôme dentaire,

entre autres une douleur ou une sensation inhabituelle dans les dents ou les gencives, et de toute infection dentaire.

Certaines personnes ont subi des fractures inhabituelles du fémur (os de la cuisse). Communiquez avec votre médecin si vous constatez une douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aine ou à la cuisse.

Après l'arrêt de votre traitement par DENOZA, il se peut que vous présentiez des fractures de la colonne vertébrale, surtout si vous avez déjà eu de telles fractures. N'arrêtez pas de prendre DENOZA sans d'abord consulter votre médecin. Si votre traitement par DENOZA est arrêté, discutez avec votre médecin des autres options de traitement qui s'offrent à vous.

Autres mises en garde :

Si vous êtes traité par la DENOZA, vous ne devez pas prendre d'autres médicaments contenant du denosumab.

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec DENOZA :

Lors d'une étude portant sur les interactions entre les médicaments, DENOZA (60 mg) n'a pas nui aux effets d'un médicament appelé midazolam, qui est métabolisé (dégradé) par une enzyme présente dans le foie et appelée cytochrome P450 3A4. Aucune interaction ne devrait donc se produire entre DENOZA et d'autres médicaments métabolisés par cette enzyme chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose.

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

Comment utiliser DENOZA :

DENOZA est administré en une seule injection sous la peau (sous-cutanée) tous les 6 mois. L'injection peut se faire dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen. Elle peut être administrée en tout temps, avec ou sans aliments, par un professionnel de la santé ou une personne formée pour donner des injections. Si un professionnel de la santé l'estime approprié, un patient peut également se faire lui-même les injections.

La seringue préremplie peut être hors du réfrigérateur pendant environ 30 minutes pour atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) avant l'injection. Celle-ci sera plus confortable. Conservez la seringue préremplie dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser afin de la protéger de la lumière. Voir les instructions pour l'injection.

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

Ne donnez pas DENOZA à une autre personne, même si elle est atteinte d'une maladie semblable à la vôtre.

Dose habituelle :

La dose habituelle de DENOZA est de 60 mg 1 fois tous les 6 mois. Vous devez également prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

Surdosage :

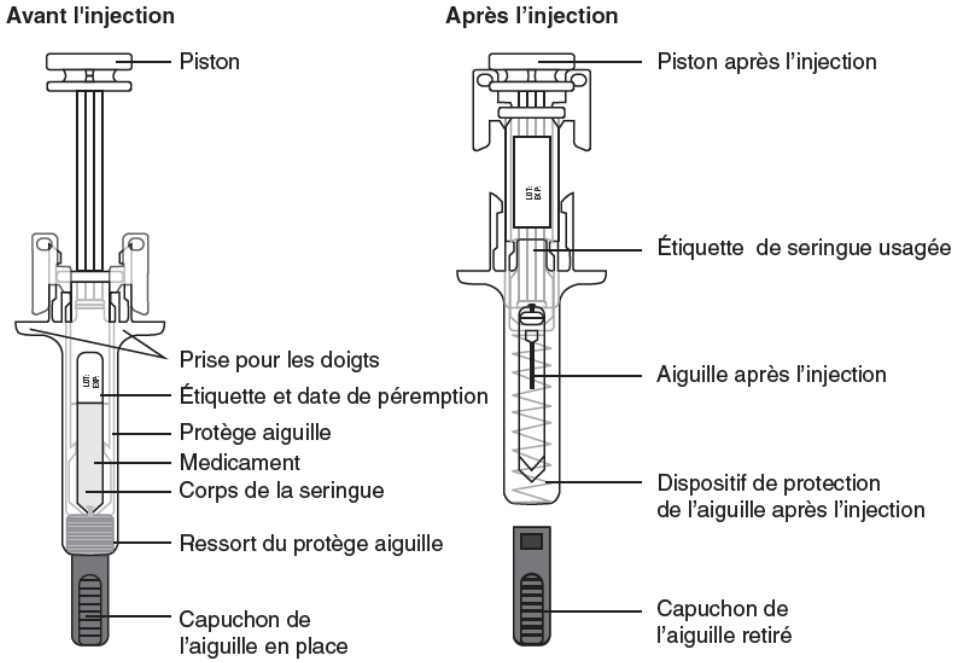
Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DENOZA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection de DENOZA au moyen d'une seringue préremplie à usage unique munie d'un protecteur automatique d'aiguille :

Diagramme des pièces



Important :

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une seringue préremplie DENOZA :

Utilisation de la seringue préremplie

- L'injection doit être administrée par une personne qui a reçu une formation sur les techniques d'injection. Si son professionnel de la santé l'estime approprié, un patient peut se faire lui-même les injections de DENOZA.

  Si votre médecin décide que vous ou votre aidant pouvez faire vos injections de DENOZA à domicile, assurez-vous que votre médecin ou votre infirmière vous montre, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter avec la seringue préremplie de DENOZA avant de l'utiliser pour la première fois.

  Assurez-vous d'avoir lu et compris ce mode d'emploi avant de vous injecter avec la seringue préremplie de DENOZA. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin
- Assurez-vous que le nom DENOZA est inscrit sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- Vérifiez l'emballage et l'étiquette de la seringue préremplie afin de vous assurer que la dose est bien de 60 mg.
- N'utilisez PAS une seringue après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.
- N'agitez PAS la seringue.
- N'ouvrez PAS la boîte extérieure tant que vous n'êtes pas prêt à utiliser ce médicament.
- NE retirez PAS le capuchon de l'aiguille fixé à la seringue avant d'être prêt à faire l'injection.
- N'utilisez PAS la seringue si l'emballage est ouvert ou a été endommagé.
- 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.
- N'ESSAYEZ PAS d'activer la seringue préremplie avant l'injection.
- N'ESSAYEZ PAS de retirer le protège-aiguille de la seringue préremplie.
- La seringue préremplie n'est pas faite de latex de caoutchouc naturel.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

Préparation du médicament

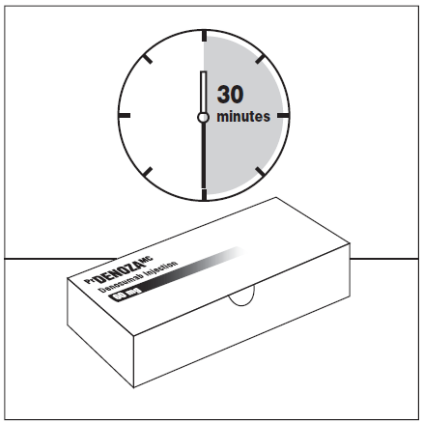
A. Retirez la seringue préremplie du réfrigérateur, dans son emballage.

Laissez la boîte contenant la seringue préremplie à l'intérieur à température ambiante pendant environ 30 minutes avant de procéder à l'injection.

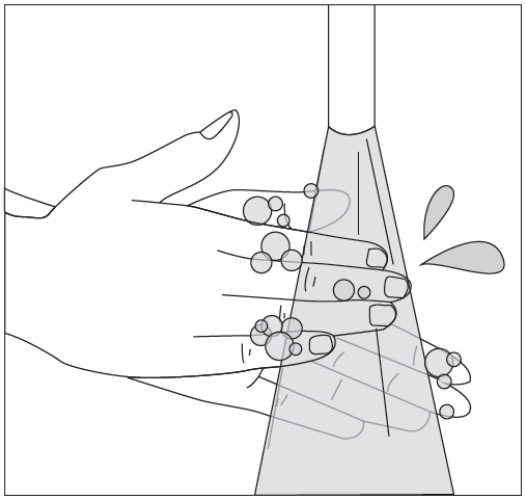
- N'utilisez PAS la seringue préremplie si l'emballage a été endommagé.
- N'essayez PAS de réchauffer la seringue préremplie à l'aide d'une source de chaleur

comme l’eau chaude ou un four à micro-ondes.

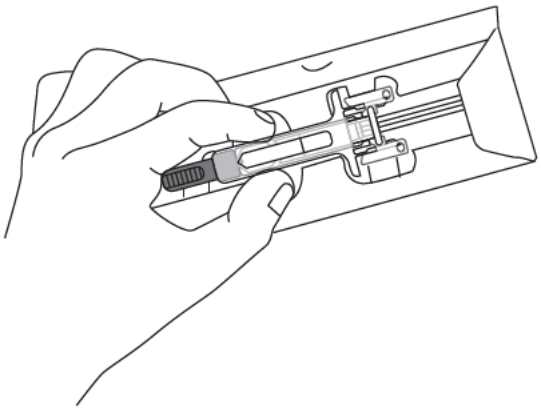
- N’exposez PAS la seringue préremplie aux rayons directs du soleil.
- N’agitez PAS la seringue préremplie.



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



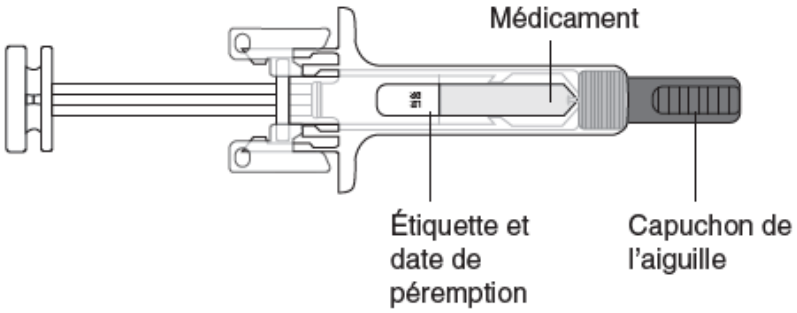
- Ouvrez le carton.
- Prenez la seringue préremplie par le corps.
- Soulevez la seringue directement hors de l'emballage.
- Placez la seringue sur une surface de travail propre et plat.



Par mesure de sécurité :

- NE tenez PAS la seringue par le piston.
- NE tenez PAS la seringue par le capuchon de l'aiguille.

B. Examinez le médicament et la seringue préremplie.



Tenez toujours la seringue par le corps de la seringue.

Assurez-vous que le médicament contenu dans la seringue préremplie est incolore ou légèrement jaunâtre.

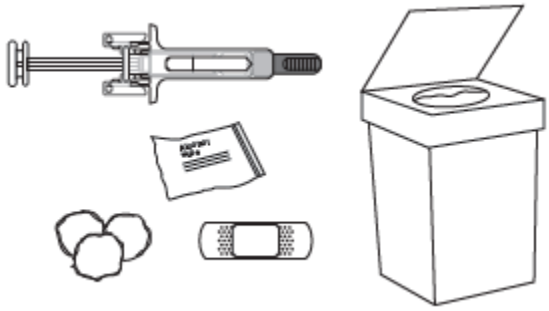
N'utilisez PAS la seringue préremplie si :

- Le médicament est trouble ou a changé de couleur.
- N'importe quelle partie de la seringue semble craquée ou endommagée.
- La seringue préremplie a été échappée.
- Le capuchon de l'aiguille est manquant ou n'est pas fixé solidement.
- La date de péremption inscrite sur l'étiquette est passée.

Dans tous les cas, utilisez une nouvelle seringue préremplie et communiquez avec votre professionnel de la santé ou avec le Apotex Inc. en composant le 1-800-667-4708.

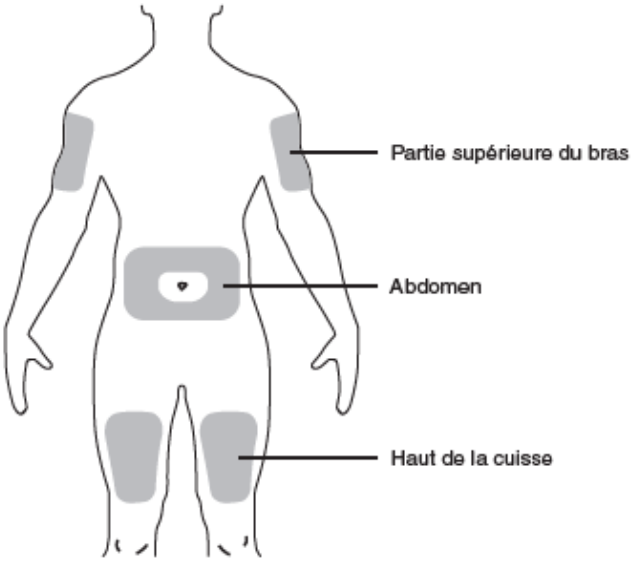
C. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection.
Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- Seringue préremplie
- Tampon d'alcool
- Tampon d'ouate ou compresse de gaze
- Pansement adhésif
- Contenant pour jeter les objets pointus et tranchants



Préparation du point d'injection

D. Préparez et nettoyez le point d'injection



Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

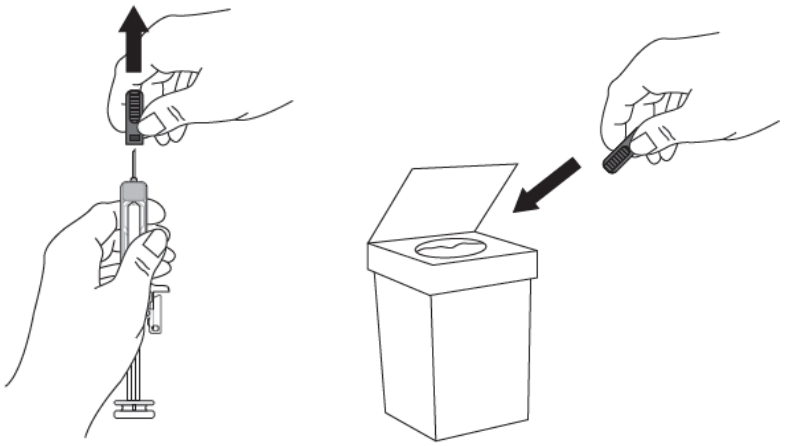
- la cuisse;
- l'abdomen, sauf dans un rayon de 5 centimètres (2 pouces) autour du nombril;

- la partie supérieure externe du bras (seulement si c'est une autre personne qui vous donne l'injection).

Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher la peau.

- NE retouchez PAS au point d'injection avant de faire l'injection.
- NE faites PAS l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

E. Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue. Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille en tirant dessus en ligne droite et en l'éloignant de votre corps.

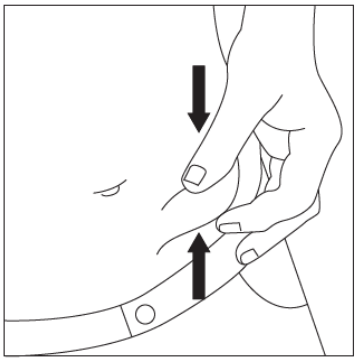


- NE retirez PAS le capuchon de l'aiguille fixé à la seringue préremplie avant d'être prêt à faire l'injection.
- NE tordez PAS et NE pliez PAS le capuchon de l'aiguille.
- NE tenez PAS la seringue préremplie par le piston.
- NE remettez PAS le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie.

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

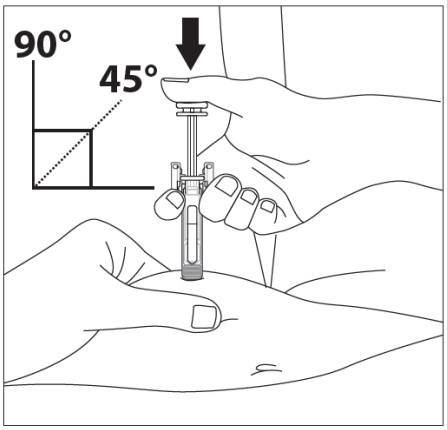
Injection sous-cutanée (sous la peau)

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

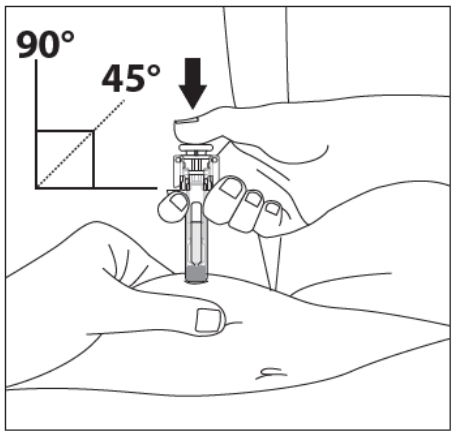


Important : Gardez la peau pincée pendant l’injection.

G. Gardez la peau pincée. Enfoncez l’aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.



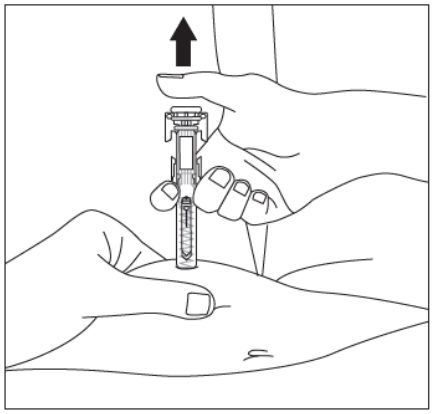
H. Exercer une pression lente et constante pour pousser le piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide.



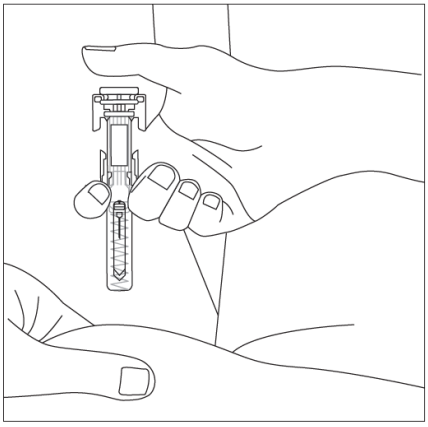
Remarque : Le piston doit être poussé jusqu’au bout pour s’assurer que la dose complète a été injectée et que la protection de l’aiguille est activée.

Relâchez votre pouce

- Retirez le pouce du piston pour permettre au protège-aiguille de couvrir l’aiguille.



- Soulevez ensuite la seringue de la peau.



- Relâchez la peau pincée.

Important : Appelez immédiatement votre médecin ou professionnel de la santé si :

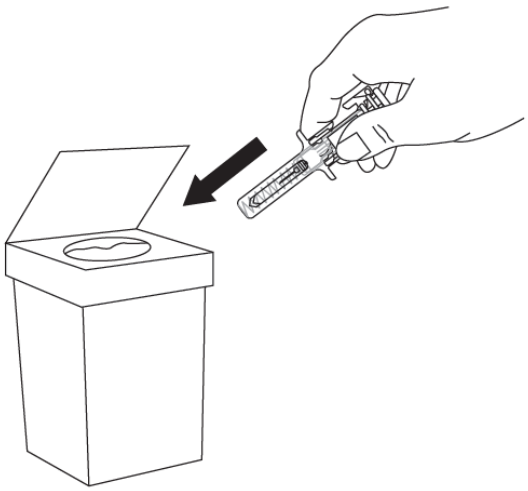
- Vous retirez la seringue et il semble que le médicament soit toujours dans le corps de la seringue, cela signifie que vous n’avez pas injecté la dose complète.

  ou

- Le protège-aiguille ne s’active pas après l’injection.

Après l’injection

I. Jetez la seringue préremplie utilisée.



- Placez la seringue préremplie utilisée dans le contenant pour objets pointus ou tranchants immédiatement après l'utilisation. NE jetez PAS la seringue 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 défaire 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 la seringue préremplie.
- NE recyclez PAS la seringue préremplie 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.

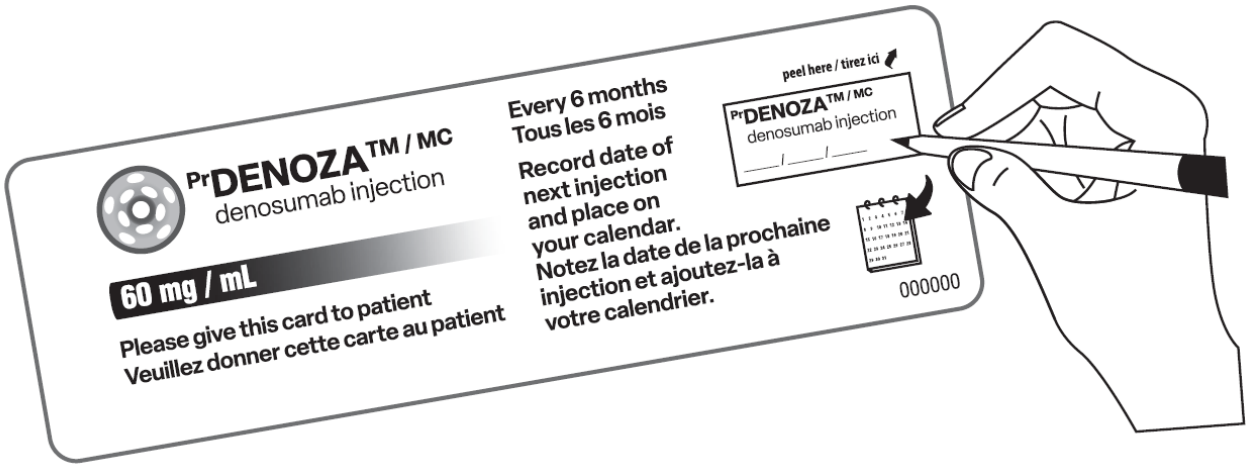
J. Examinez le point d'injection.

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.

K. Notez la date de la prochaine injection

- Notez la date de votre prochaine injection sur l'autocollant inclus dans la carte, dans

l'emballage, et ajoutez-la à votre calendrier. Votre prochaine injection aura lieu 6 mois après la date de l'injection précédente.



Effets secondaires possibles de l'utilisation de DENOZA?

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

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DENOZA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Douleur, parfois intense, dans les muscles, les articulations, les bras, les jambes ou le dos.
- Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie). Symptômes d'hypocalcémie pouvant comprendre des spasmes musculaires, des soubresauts, des crampes, un engourdissement ou des picotements dans les doigts, les orteils ou autour de la bouche.
- Réactions allergiques (p. ex. éruption cutanée, urticaire, ou dans de rares cas, enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficultés respiratoires).
- Réaction allergique pouvant causer des lésions aux vaisseaux sanguins, particulièrement sur la peau (p. ex. taches violacées ou brun-rouge, urticaire ou lésions cutanées).
- Réaction allergique grave (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [syndrome DRESS]) se caractérisant par l'apparition d'une éruption cutanée ou de cloques, de la fièvre et/ou une hausse de la concentration d'un type de globule blanc (éosinophiles), et pouvant s'accompagner de lésions à des organes tels que le foie, les reins ou les poumons.
- Problèmes de peau comportant des démangeaisons, des rougeurs et/ou de la sécheresse (eczéma). Les réactions au point d'injection ont été peu fréquentes.
- Éruption sur la peau ou lésions dans la bouche (éruption lichénoïde d'origine médicamenteuse).

- Perte de cheveux (alopécie).
- Infection de la peau comportant une zone de peau enflée, rouge, chaude et sensible au toucher et pouvant s'accompagner de fièvre (cellulite).
- Rhume banal (écoulement nasal ou mal de gorge).
- Fractures de la colonne vertébrale après l'arrêt du traitement par DENOZA (fractures vertébrales multiples).

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent (≥ 1 %, chez 1 à 10 % des patients)			
Problèmes de peau comportant des démangeaisons, des rougeurs et/ou de la sécheresse (eczéma)	X		
Peu fréquent (≥ 0,1 %, < 1 %)			
Infection de la peau (principalement cellulite) menant à une hospitalisation, érysipèle (infection grave d'apparition rapide touchant surtout le visage ou les jambes)		X	
Infection de la vessie, pancréatite (inflammation du pancréas causant des maux d'estomac intenses) et infection de l'oreille		X	
Fractures de la colonne vertébrale après l'arrêt du traitement par DENOZA (fractures vertébrales multiples)		X	
Rare (≥ 0,01 %, < 0,1 %)			
Faible taux de calcium dans le sang (spasmes musculaires, soubresauts, crampes, engourdissement ou picotements dans les mains, les pieds ou autour de la bouche, faiblesse)		X	
Endocardite (inflammation de la paroi intérieure du cœur)		X	X

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Lésion dans la bouche touchant les gencives ou les os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire)		X	X
Réaction allergique (sensation d'évanouissement, difficulté à respirer ou respiration sifflante, serrement dans la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, éruption cutanée, urticaire)		X	X
Fracture inhabituelle de l'os de la cuisse (fracture atypique du fémur)		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des
produits de santé de l'une des deux façon suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

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

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

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

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.

Pour en savoir plus sur DENOZA :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (http://www.apotex.com/ca/fr/products) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce présent feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario M9L 1T9

Date d'approbation : 2026-03-11