

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 60 mg de denosumab dans 1 mL de solution (60 mg/mL).

Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire:

Chaque mL de solution de ce médicament contient 47 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 60 mg de denosumab administré en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4).

Les patients traités par Prolia devront recevoir la notice et la carte d'information au patient.

La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris le denosumab et bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée

périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du denosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus (voir rubrique 4.4).

Population âgée (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie).

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère Débit de filtration glomérulaire (DFG < 30 mL/min) et ayant reçu un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Prolia ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de problèmes de sécurité liés à une hypercalcémie grave et du risque d'inhibition de la croissance osseuse et d'absence de poussée dentaire (voir rubriques 4.4 et 5.3). Les données actuellement disponibles concernant les enfants âgés de 2 à 17 ans sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

Par voie sous-cutanée.

L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection.

Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypocalcémie (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Supplémentation en calcium et vitamine D

Il est important pour tous les patients d'avoir un apport adéquat de calcium et de vitamine D.

Précautions d'emploi

Hypocalcémie

Il est important d'identifier les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie. Avant l'instauration du traitement, toute hypocalcémie doit être corrigée par un apport adapté de calcium et de vitamine D. Une surveillance clinique du taux de calcium est recommandée avant chaque administration, et, chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie, au cours des deux semaines suivant

la dose initiale. Si des symptômes d'hypocalcémie sont suspectés chez un patient au cours du traitement (voir rubrique 4.8 pour les symptômes) le taux de calcium doit être mesuré. Les patients doivent être encouragés à signaler tout symptôme d'hypocalcémie.

Plusieurs cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (entraînant une hospitalisation, des événements mettant en jeu le pronostic vital et des cas d'issue fatale) ont été rapportés après la commercialisation. La majorité de ces cas est survenue durant les premières semaines suivant l'instauration du traitement, mais certains cas sont survenus plus tard.

Un traitement concomitant par glucocorticoïdes représente un facteur de risque supplémentaire d'hypocalcémie.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont plus de risque de développer une hypocalcémie. Les risques de développer une hypocalcémie et une élévation de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. Des cas sévères et fatals ont été rapportés. Un apport adéquat en calcium et vitamine D ainsi qu'un suivi régulier de la calcémie sont particulièrement importants chez ces patients, pour les raisons mentionnées ci-dessus.

Infections cutanées

Certains patients recevant du denosumab peuvent développer des infections cutanées (principalement des cellulites) entraînant une hospitalisation (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de cellulite.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

L'ONM a été rarement rapportée chez les patients recevant Prolia dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche. Un examen bucco-dentaire comprenant des soins préventifs et une évaluation individuelle du bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par le denosumab chez les patients présentant des facteurs de risques concomitants.

Lors de l'évaluation du risque d'apparition d'une ONM chez le patient, les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération :

- puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les molécules puissantes), voie d'administration (risque plus élevé lors de l'administration parentérale) et dose cumulée de traitement anti-résorptif osseux.
- cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infections), tabagisme.
- traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogénèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- mauvaise hygiène bucco-dentaire, affection parodontale, prothèse dentaire mal ajustée, antécédents d'affection dentaire, intervention dentaire invasive (telles qu'extractions dentaires).

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ulcères non cicatrisés ou écoulement au cours du traitement par le denosumab. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives ne doivent être effectuées qu'après un examen approfondi et doivent être évitées à proximité de l'administration d'une dose de denosumab.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en collaboration étroite entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ONM. Une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'au rétablissement complet de l'ONM et si possible jusqu'au contrôle des facteurs de risque.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec le denosumab. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant du denosumab qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients traités par le denosumab (voir rubrique 4.8). Les fractures fémorales atypiques sont des fractures des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur pouvant survenir suite à un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Ces fractures sont caractérisées par des aspects radiologiques spécifiques. Des fractures fémorales atypiques ont aussi été observées chez des patients présentant certaines comorbidités (par exemple carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatasie) et chez des patients traités par certains médicaments (par exemple bisphosphonates, glucocorticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements sont également survenus sans traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Les fractures similaires observées lors de traitement par les bisphosphonates sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par le denosumab ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. L'arrêt du traitement par denosumab chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient. Pendant le traitement par le denosumab, les patients doivent être informés que toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée. Les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Traitement anti-résorbeur à long terme

Un traitement anti-résorbeur à long terme (y compris le denosumab et les bisphosphonates) peut contribuer à une augmentation du risque de survenue d'événements indésirables comme l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures fémorales atypiques du fait d'une inhibition significative du remodelage osseux (voir rubrique 4.2).

Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant du denosumab

Les patients traités par denosumab ne doivent pas recevoir simultanément d'autres médicaments contenant du denosumab (utilisé dans la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses).

Hypercalcémie chez les patients pédiatriques

Prolia ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans). Des cas d'hypercalcémie grave ont été rapportés. Certains cas observés au cours d'essais cliniques ont été compliqués par des lésions rénales aiguës.

Mises en garde concernant les excipients

Chaque mL de solution de ce médicament contient 47 mg de sorbitol. Il convient de prendre en compte l'effet additif du sorbitol (ou du fructose) contenu dans les aliments consommés et dans les produits administrés de manière concomitante.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 60 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Dans une étude d'interaction, le denosumab n'a pas affecté la pharmacocinétique du midazolam, qui est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ainsi, le denosumab ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'administration concomitante du denosumab et d'un traitement hormonal substitutif (œstrogènes). Cependant, la probabilité d'une interaction pharmacodynamique est considérée comme faible.

D'après les données d'une étude évaluant le passage d'un traitement par alendronate à un traitement par denosumab chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du denosumab n'ont pas été modifiées par un traitement antérieur par alendronate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du denosumab chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Prolia ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ni chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception. Il doit être conseillé aux femmes de ne pas débiter une grossesse pendant le traitement par Prolia et durant au moins 5 mois après le traitement. Les effets de Prolia sont plus susceptibles d'apparaître au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse car les anticorps monoclonaux circulent à travers le placenta de façon linéaire à mesure que la grossesse avance, avec la plus grande quantité transférée au cours du troisième trimestre.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du denosumab dans le lait maternel. Chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles le RANKL n'est pas exprimé par suppression du gène ("souris knockout"), les études suggèrent que l'absence de RANKL (cible du denosumab – voir rubrique 5.1) au cours de la gestation peut perturber la maturation de la glande mammaire, entraînant une altération de l'allaitement post-partum (voir rubrique 5.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Prolia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du denosumab sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Prolia n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents avec le denosumab (retrouvés chez plus d'un patient sur dix) sont les douleurs musculosquelettiques et les douleurs aux extrémités. Des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité, d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique (voir rubriques 4.4 et 4.8 - Description de certains effets indésirables) ont été observés chez les patients traités par denosumab.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données du tableau 1 ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients atteints d'ostéoporose et de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif ; et/ou les effets indésirables issus de notifications spontanées.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables (voir tableau 1) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'ostéoporose et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection du tractus urinaire
	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
	Peu fréquent	Diverticulite ¹
	Peu fréquent	Cellulite ¹
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Infection de l'oreille
	Rare	Hypersensibilité médicamenteuse ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Réaction anaphylactique ¹
	Rare	Hypocalcémie ¹
Affections du système nerveux	Fréquent	Sciaticque
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
	Fréquent	Eczéma
	Fréquent	Alopécie
	Peu fréquent	Éruptions médicamenteuses lichénoïdes ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Vasculite d'hypersensibilité
	Très fréquent	Douleurs dans les membres
	Très fréquent	Douleur musculosquelettique ¹
	Rare	Ostéonécrose de la mâchoire ¹
	Rare	Fractures fémorales atypiques ¹
	Fréquence indéterminée	Ostéonécrose du conduit auditif externe ²

¹ Voir paragraphe Description de certains effets indésirables.

² Voir rubrique 4.4.

L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux brut d'incidence de 1,2 % dans le groupe denosumab et de 0,7 % dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par une analyse stratifiée.

Description de certains effets indésirables

Hypocalcémie

Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie ($< 1,88$ mmol/L) après administration de Prolia a été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4 050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie ($< 1,88$ mmol/L) ni dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif, ni dans l'essai clinique de phase III contrôlé contre placebo mené chez des hommes atteints d'ostéoporose.

Après commercialisation, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère entraînant une hospitalisation, des événements mettant en jeu le pronostic vital et des cas d'issue fatale ont été signalés principalement chez des patients ayant un risque élevé d'hypocalcémie, traités par denosumab, la majorité des cas survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère incluent un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'hypocalcémie au cours des études cliniques avec le denosumab incluaient des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires.

Infections cutanées

Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et denosumab, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4 041] versus Prolia [1,5 %, 59 sur 4 050]) ; chez des hommes atteints d'ostéoporose (placebo [0,8 %, 1 sur 120] versus Prolia [0 %, 0 sur 120]) ; chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] versus Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite, ont été rapportées chez 0,1 % (3 sur 4 041) des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo versus 0,4 % (16 sur 4 050) de celles recevant Prolia. L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo (0,6 %, 5 sur 845) et Prolia (0,6 %, 5 sur 860) au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate.

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ONM a été rarement rapportée, chez 16 patients, dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'ostéoporose et chez des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif incluant un total de 23 148 patients (voir rubrique 4.4). Treize de ces cas d'ONM sont survenus chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique pendant l'extension de l'essai clinique de phase III allant jusqu'à 10 ans de traitement par denosumab. L'incidence de l'ONM était de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par denosumab. Le risque d'ONM a augmenté avec la durée de l'exposition au denosumab.

Le risque d'ONM a également été évalué dans une étude de cohorte rétrospective menée chez 76 192 femmes ménopausées ayant débuté un traitement par Prolia. L'incidence de l'ONM était de 0,32 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,26 ; 0,39) chez les patientes traitées par denosumab jusqu'à 3 ans et de 0,51 % (IC 95 % : 0,39 ; 0,65) chez les patientes traitées par denosumab jusqu'à 5 ans, selon les données collectées lors du suivi.

Fractures atypiques du fémur

Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par denosumab (voir rubrique 4.4).

Diverticulite

Une différence dans la survenue des événements indésirables de type diverticulite a été observée (1,2 % denosumab, 0 % placebo) dans un seul essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. L'incidence de diverticulite a été comparable entre les groupes de traitements que ce soit chez les

femmes ménopausées ou les hommes atteints d'ostéoporose, et chez les femmes atteintes de cancer du sein non-métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase.

Réactions d'hypersensibilité liée au médicament

Après commercialisation, de rares événements d'hypersensibilité liée au médicament, incluant rash, urticaire, gonflement du visage, érythème et des réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients recevant Prolia.

Douleurs musculo-squelettiques

Des douleurs musculo-squelettiques, y compris des cas graves, ont été rapportées chez des patients traités par Prolia après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculosquelettiques étaient très fréquentes dans le groupe denosumab et dans le groupe placebo. Les douleurs musculo-squelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes.

Éruptions médicamenteuses lichénoïdes

Des éruptions médicamenteuses lichénoïdes (par exemple des réactions de type lichen plan) ont été rapportées chez des patients après la commercialisation.

Autres populations particulières

Population pédiatrique

Prolia ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans). Des cas d'hypercalcémie grave ont été rapportés (voir rubrique 5.1). Certains cas observés au cours d'essais cliniques ont été compliqués par des lésions rénales aiguës.

Insuffisance rénale

Au cours des essais cliniques, en l'absence de supplémentation en calcium, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont présenté un risque plus élevé de développer une hypocalcémie. Un apport adapté de calcium et de vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Le denosumab a été administré lors d'essais cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les 4 semaines (doses cumulées allant jusqu'à 1 080 mg sur 6 mois) et aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicament du traitement des maladies osseuses – Autres médicaments affectant la structure et la minéralisation de l'os, code ATC : M05BX04

Mécanisme d'action

Le denosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible et se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la

fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par Prolia a rapidement diminué le taux de remodelage osseux, le nadir du taux sérique du marqueur de la résorption osseuse, le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX), étant atteint en 3 jours (réduction de 85 %). Les réductions du CTX ont été maintenues pendant l'intervalle entre deux administrations. A la fin de chaque intervalle d'administration, les réductions du CTX ont été partiellement atténuées, passant d'une réduction maximale supérieure ou égale à 87 % à une réduction supérieure ou égale à environ 45 % (limites : 45-80 %), reflétant la réversibilité des effets de Prolia sur le remodelage osseux après la diminution de ses concentrations sériques. Ces effets se sont maintenus lors de la poursuite du traitement. Les marqueurs du remodelage osseux ont généralement retrouvé les niveaux pré-thérapeutiques dans les 9 mois suivant l'administration de la dernière dose. Lors de la réintroduction du traitement, les réductions du CTX par le denosumab ont été comparables à celles observées chez les patients débutant un premier traitement par le denosumab.

Immunogénicité

Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'anticorps neutralisants avec le denosumab. Utilisant une méthode de dosage immunologique de grande sensibilité, moins de 1 % des patients traités par le denosumab pendant une durée maximale de 5 ans ont été testés positifs pour des anticorps liants non neutralisants sans que ne soit mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique, du profil de toxicité ou de la réponse clinique.

Efficacité clinique et sécurité chez la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose

L'efficacité et la sécurité du denosumab administré en dose unique 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 % d'entre elles présentaient des fractures vertébrales prévalentes). Ces femmes avaient un T-score initial de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire ou de la hanche totale compris entre -2,5 et -4,0 et présentaient en moyenne un risque absolu de fracture à 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 présentant d'autres pathologies ou prenant d'autres traitements susceptibles d'affecter l'os ont été exclues de cette étude. Les femmes ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Effet sur les fractures vertébrales

Prolia a réduit de manière significative le risque de nouvelles fractures vertébrales à 1, 2 et 3 ans ($p < 0,0001$) (voir Tableau 2).

Tableau 2. Effet de Prolia sur le risque de nouvelles fractures vertébrales

	Proportion de femmes avec une fracture (%)		Réduction du risque absolu (%) [IC 95 %]	Réduction du risque relatif (%) [IC 95 %]
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
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]*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – analyse exploratoire

Effet sur les fractures de la hanche

Il a été montré avec Prolia une réduction du risque relatif de fracture de la hanche sur 3 ans de 40 % (réduction du risque absolu de 0,5 %) ($p < 0,05$). L'incidence à 3 ans des fractures de la hanche a été de 1,2 % dans le groupe placebo versus 0,7 % dans le groupe Prolia.

Dans une analyse post hoc réalisée chez les femmes de plus de 75 ans, une réduction du risque relatif de 62 % a été observée avec Prolia (réduction du risque absolu de 1,4 %, $p < 0,01$).

Effet sur toutes les fractures cliniques

La réduction des fractures par Prolia a été statistiquement significative sur tous les types/groupes de fractures (voir Tableau 3).

Tableau 3. Effet de Prolia sur le risque de fractures cliniques sur 3 ans

	Proportion de femmes avec une fracture (%) ⁺		Réduction du risque absolu (%)	Réduction du risque relatif (%)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902	[IC 95 %]	[IC 95 %]
Toute fracture clinique ¹	10,2	7,2	2,9 [1,6 ; 4,2]	30 [19 ; 41]***
Fracture vertébrale clinique	2,6	0,8	1,8 [1,2 ; 2,4]	69 [53 ; 80]***
Fracture non vertébrale ²	8,0	6,5	1,5 [0,3 ; 2,7]	20 [5 ; 33]**
Fracture non vertébrale majeure ³	6,4	5,2	1,2 [0,1 ; 2,2]	20 [3 ; 34]*
Fracture ostéoporotique majeure ⁴	8,0	5,3	2,7 [1,6 ; 3,9]	35 [22 ; 45]***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (critère d'évaluation secondaire inclus dans l'ajustement de multiplicité), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Taux d'événements basés sur les estimations de Kaplan-Meier à 3 ans.

¹ Inclut les fractures vertébrales cliniques et les fractures non vertébrales.

² Exclut les fractures des vertèbres, du crâne, du visage, de la mandibule, du métacarpe et des phalanges des doigts et des orteils.

³ Inclut le pelvis, le fémur distal, le tibia proximal, les côtes, l'humérus proximal, l'avant-bras et la hanche.

⁴ Inclut les fractures cliniques vertébrales, de la hanche, de l'avant-bras et de l'humérus, selon la définition de l'OMS.

Chez les femmes avec une DMO initiale au col du fémur $\leq -2,5$, il a été observé avec Prolia une réduction de l'incidence des fractures non vertébrales (réduction du risque relatif de 35 %, réduction du risque absolu de 4,1 %, $p < 0,001$, analyse exploratoire).

Les réductions de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales, de la hanche et non vertébrales par Prolia sur 3 ans ont été cohérentes quel que soit le risque fracturaire initial à 10 ans.

Effet sur la densité minérale osseuse

Prolia a augmenté de manière significative la DMO de tous les sites cliniques mesurés en comparaison au placebo après 1, 2 et 3 ans de traitement. Prolia a augmenté la DMO de 9,2 % au niveau du rachis lombaire, de 6,0 % au niveau de la hanche totale, de 4,8 % au niveau du col du fémur, de 7,9 % au niveau du trochanter, de 3,5 % au niveau du tiers distal du radius et de 4,1 % au niveau du corps entier sur 3 ans (dans tous les cas, $p < 0,0001$).

Dans les essais cliniques étudiant les effets de l'arrêt de Prolia, la DMO est approximativement revenue aux niveaux pré-thérapeutiques et est restée supérieure à la DMO sous placebo au cours des 18 mois suivant l'administration de la dernière dose. Ces données indiquent qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par Prolia pour maintenir l'effet du médicament. La réintroduction de Prolia a entraîné des gains de DMO comparables à ceux obtenus lorsque Prolia avait été administré pour la première fois.

Etude d'extension en ouvert dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Un total de 4 550 femmes (2 343 recevant Prolia et 2 207 recevant le placebo), n'ayant pas manqué plus d'une fois l'administration des doses de traitements de l'étude pivot décrite ci-dessus et ayant participé à la visite du 36^{ème} mois de l'étude, ont accepté d'être incluses dans une étude d'extension de 7 ans, multinationale, multicentrique, en ouvert, avec un bras unique, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Prolia à long terme. Toutes les femmes ayant participé à l'étude d'extension devaient recevoir 60 mg de Prolia tous les 6 mois, ainsi qu'une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 g) et en vitamine D (au moins 400 UI). Un total de 2 626 patientes (58 % des femmes

incluses dans l'étude d'extension i.e. 34 % des femmes incluses dans l'étude pivot) ont terminé l'étude d'extension.

Chez les patientes traitées par Prolia jusqu'à 10 ans, la DMO a augmenté de 21,7 % au niveau du rachis lombaire, de 9,2 % au niveau de la hanche totale, de 9,0 % au niveau du col du fémur, de 13,0 % au niveau du trochanter et de 2,8 % au niveau du tiers distal du radius par rapport au niveau initial dans l'étude pivot. Le T-score moyen de DMO au niveau du rachis lombaire à la fin de l'étude était de -1,3 chez les patientes traitées pendant 10 ans.

L'incidence des fractures a été évaluée en tant que critère de sécurité mais l'efficacité dans la prévention des fractures ne peut être estimée compte tenu du grand nombre d'arrêts et de la méthodologie en ouvert. L'incidence cumulée des nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales était approximativement de 6,8 % et 13,1 % respectivement, chez les patientes qui restaient sous traitement par denosumab pendant 10 ans (n = 1 278). Les patientes qui n'ont pas terminé l'étude, quelle qu'en soit la raison, avaient un taux de fractures plus élevé sous traitement.

Treize cas avérés d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et deux cas avérés de fractures fémorales atypiques sont survenus pendant l'étude d'extension.

Efficacité clinique et sécurité chez les hommes atteints d'ostéoporose

L'efficacité et la sécurité de Prolia tous les 6 mois pendant 1 an ont été étudiées chez 242 hommes âgés de 31 à 84 ans. Les sujets avec un DFG_e < 30 mL/min/1,73 m² ont été exclus de l'étude. Tous les hommes ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 000 mg) et en vitamine D (au moins 800 UI).

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage de variation de la DMO au niveau du rachis lombaire, l'efficacité anti-fracturaire n'a pas été évaluée. Prolia a augmenté significativement la DMO à tous les sites cliniques étudiés, par rapport au placebo à 12 mois : 4,8 % au niveau du rachis lombaire, 2,0 % au niveau de la hanche totale, 2,2 % au niveau du col du fémur, 2,3 % au niveau du trochanter, et 0,9 % au niveau du tiers distal du radius (dans tous les cas p < 0,05). Prolia a augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire chez 94,7 % des hommes sur un an. Des augmentations significatives de la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter ont été observées sur 6 mois (p < 0,0001).

Histologie osseuse chez les femmes ménopausées et les hommes atteints d'ostéoporose

L'histologie osseuse a été évaluée chez 62 femmes, atteintes d'ostéoporose post-ménopausique ou ayant une faible densité osseuse, naïves de tout traitement anti-ostéoporotique, ou préalablement traitées par alendronate et ensuite traitées par Prolia pendant 1 à 3 ans. Cinquante-neuf femmes ont participé à une étude ancillaire de biopsie osseuse au 24^{ème} mois (n = 41) et/ou au 84^{ème} mois (n = 22) de l'étude d'extension chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. L'histologie osseuse a aussi été évaluée chez 17 hommes atteints d'ostéoporose, après un an de traitement par Prolia. Les résultats des biopsies osseuses ont montré un os d'architecture et de qualité normales, sans mise en évidence de défaut de minéralisation, d'os d'aspect tissé ou de fibrose médullaire. Les résultats de l'histomorphométrie dans l'étude d'extension chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique ont montré que les effets anti-résorbeurs de Prolia, mesurés par la fréquence d'activation et les taux de formation osseuse, étaient maintenus au cours du temps.

Efficacité clinique et sécurité chez les patients présentant une perte osseuse associée à un traitement anti-androgénique

L'efficacité et la sécurité de Prolia administré en dose unique tous les 6 mois pendant 3 ans ont été étudiées chez des hommes atteints de cancer de la prostate non métastatique confirmé par histologie, recevant un traitement anti-androgénique (1 468 hommes, âgés de 48 à 97 ans) et à risque élevé de fracture (définis pour un âge > 70 ans, ou pour un âge < 70 ans avec un T-score de DMO < -1,0 au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur ou ayant un antécédent de fracture

ostéoporotique). Tous les hommes ont reçu quotidiennement une supplémentation en calcium (au moins 1 000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Prolia a augmenté de manière significative la DMO de tous les sites cliniques mesurés en comparaison avec le placebo après 3 ans de traitement : 7,9 % au niveau du rachis lombaire, 5,7 % au niveau de la hanche totale, 4,9 % au niveau du col du fémur, 6,9 % au niveau du trochanter, 6,9 % au niveau du tiers distal du radius et 4,7 % au niveau du corps entier (dans tous les cas, $p < 0,0001$). Dans une analyse exploratoire prospective planifiée, des augmentations significatives de la DMO ont été observées au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter 1 mois après l'administration de la dose initiale.

Prolia a démontré une réduction significative du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales : 85 % (réduction du risque absolu de 1,6 %) à 1 an, 69 % (réduction du risque absolu de 2,2 %) à 2 ans et 62 % (réduction du risque absolu de 2,4 %) à 3 ans (dans tous les cas, $p < 0,01$).

Efficacité clinique et sécurité chez les patients présentant une perte osseuse associée à un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase

L'efficacité et la sécurité de Prolia administré en dose unique tous les 6 mois pendant 2 ans ont été étudiées chez des femmes atteintes de cancer du sein non métastatique (252 femmes, âgées de 35 à 84 ans) et dont le T-score de DMO initial était compris entre -1,0 et -2,5 au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur. Toutes les femmes ont reçu quotidiennement une supplémentation en calcium (au moins 1 000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage de variation de la DMO au niveau du rachis lombaire, l'efficacité anti-fracturaire n'a pas été évaluée. Prolia a augmenté de manière significative la DMO à tous les sites cliniques mesurés en comparaison au placebo après 2 ans de traitement : 7,6 % au niveau du rachis lombaire, 4,7 % au niveau de la hanche totale, 3,6 % au niveau du col du fémur, 5,9 % au niveau du trochanter, 6,1 % au niveau du tiers distal du radius et 4,2 % au niveau du corps entier (dans tous les cas, $p < 0,0001$).

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique par glucocorticoïdes

L'efficacité et la sécurité de Prolia ont été étudiées chez 795 patients (70 % de femmes et 30 % d'hommes) âgés de 20 à 94 ans et prenant, par voie orale, une dose quotidienne de prednisone (ou équivalent) $\geq 7,5$ mg.

Deux sous-populations ont été étudiées : les patients continuant les glucocorticoïdes (dose quotidienne $\geq 7,5$ mg de prednisone ou de son équivalent pendant ≥ 3 mois avant le recrutement dans l'étude ; $n = 505$) et les patients débutant les glucocorticoïdes (dose quotidienne $\geq 7,5$ mg de prednisone ou de son équivalent pendant < 3 mois avant le recrutement dans l'étude ; $n = 290$). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1 pour recevoir soit le Prolia à 60 mg en sous-cutané une fois tous les 6 mois, soit du risédronate à 5 mg une fois par jour par voie orale (groupe témoin actif) pendant 2 ans. Les patients ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 000 mg) et en vitamine D (au moins 800 UI).

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans la sous-population continuant les glucocorticoïdes, on a observé une plus grande augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire chez les patients sous Prolia que chez ceux prenant du risédronate, à 1 an (Prolia 3,6 % ; risédronate 2,0 % ; $p < 0,001$) et à 2 ans (Prolia 4,5 % ; risédronate 2,2 % ; $p < 0,001$). Dans la sous-population débutant les glucocorticoïdes, on a observé une plus grande augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire chez les patients sous Prolia que chez ceux prenant du risédronate, à 1 an (Prolia 3,1 % ; risédronate 0,8 % ; $p < 0,001$) et à 2 ans (Prolia 4,6 % ; risédronate 1,5 % ; $p < 0,001$).

On a en outre observé une augmentation significativement plus importante du pourcentage moyen de DMO par rapport à la valeur initiale chez les patients sous Prolia que chez ceux prenant du risédronate au niveau de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter.

L'étude ne disposait pas de la puissance statistique suffisante pour montrer une différence concernant les fractures. À 1 an, l'incidence des patients présentant une nouvelle fracture vertébrale à l'examen radiologique était de 2,7 % (denosumab) versus 3,2 % (risédronate). L'incidence des patients présentant une fracture non vertébrale était de 4,3 % (denosumab) versus 2,5 % (risédronate). À 2 ans, les pourcentages correspondants étaient de 4,1 % versus 5,8 % pour les nouvelles fractures vertébrales observées à l'examen radiologique et de 5,3 % versus 3,8 % pour les fractures non vertébrales. Les fractures sont survenues pour la plupart dans la sous-population C-GC.

Population pédiatrique

Une étude de phase 3 à bras unique visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique a été menée chez des enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite, âgés de 2 à 17 ans. Parmi eux, 52,3 % étaient de sexe masculin et 88,2 % étaient de type caucasien. Au total, 153 sujets ont reçu un traitement initial par denosumab en administration sous-cutanée (SC) à raison de 1 mg/kg, sans dépasser la dose maximale de 60 mg, tous les 6 mois pendant 36 mois. Soixante sujets sont ensuite passés à une administration tous les 3 mois.

Au 12^{ème} mois du traitement administré tous les 3 mois, la variation (erreur type, ET) de la moyenne des moindres carrés par rapport à la valeur initiale du Z-score de la DMO au niveau du rachis lombaire était de 1,01 (0,12).

Les événements indésirables les plus fréquents signalés au cours du traitement administré tous les 6 mois étaient : arthralgie (45,8 %), extrémités douloureuses (37,9 %), dorsalgie (32,7 %) et hypercalciurie (32,0 %). L'hypercalcémie a été signalée dans le cadre de l'administration tous les 6 mois (19 %) et tous les 3 mois (36,7 %). Des événements indésirables graves d'hypercalcémie (13,3 %) ont été signalés au cours du traitement administré tous les 3 mois.

Dans une étude d'extension (N = 75), des événements indésirables graves d'hypercalcémie (18,5 %) ont été observés au cours du traitement administré tous les 3 mois.

Les études ont fait l'objet d'un arrêt prématuré en raison de la survenue d'événements mettant en jeu le pronostic vital et d'hospitalisations dues à une hypercalcémie (voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études effectuées avec Prolia dans l'ensemble de la population pédiatrique, pour le traitement de la perte osseuse associée à un traitement ablatif des hormones sexuelles, et dans la population pédiatrique de moins de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose. Voir rubrique 4.2 informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,0 mg/kg, correspondant approximativement à la dose recommandée de 60 mg, l'exposition calculée d'après l'ASC a été de 78 % par rapport à l'administration intraveineuse d'une même dose. Pour une dose sous-cutanée de 60 mg, une concentration sérique maximale de denosumab (C_{max}) de 6 microgrammes/mL (limites : 1-17 microgrammes/mL) a été obtenue en 10 jours (limites : 2-28 jours).

Biotransformation

Le denosumab est composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, comme l'immunoglobuline native, et ne devrait pas être éliminé par métabolisme hépatique. Son métabolisme

et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination

Après avoir atteint la C_{max} , les taux sériques ont diminué, avec une demi-vie de 26 jours (limites : 6-52 jours) sur une période de 3 mois (limites : 1,5-4,5 mois). Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients n'avaient plus de quantité mesurable de denosumab 6 mois après la dernière dose administrée.

Sur la base de l'administration sous-cutanée de doses multiples de 60 mg une fois tous les 6 mois, aucune accumulation ou modification de la pharmacocinétique du denosumab n'a été observée au cours du temps. La pharmacocinétique du denosumab n'a pas été modifiée par la formation d'anticorps liants anti-denosumab et a été comparable chez les hommes et chez les femmes. L'âge (28-87 ans), l'origine ethnique et l'état pathologique (faible densité osseuse ou ostéoporose ; cancer de la prostate ou du sein) ne semblent pas affecter de manière significative la pharmacocinétique du denosumab.

Une tendance a été observée entre un poids corporel plus élevé et une exposition plus faible sur la base de l'ASC et de la C_{max} . Cette tendance n'est toutefois pas considérée comme cliniquement pertinente puisque les effets pharmacodynamiques, basés sur les marqueurs du remodelage osseux et sur les augmentations de la DMO, ont été cohérents sur un large éventail de poids corporels.

Linéarité/non-linéarité

Dans les études de recherche de dose, la pharmacocinétique du denosumab a été dose-dépendante et non linéaire, présentant une clairance plus faible aux doses ou aux concentrations plus élevées, mais avec des augmentations approximativement proportionnelles aux doses pour une exposition à des doses de 60 mg et plus.

Insuffisance rénale

Dans une étude conduite chez 55 patients présentant divers degrés d'atteinte de la fonction rénale, incluant des patients sous dialyse, le degré de l'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du denosumab.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients insuffisants hépatiques. En règle générale, les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par métabolisme hépatique. La pharmacocinétique du denosumab ne devrait pas être modifiée par l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Prolia ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Dans une étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite (N = 153), les concentrations sériques maximales du denosumab ont été observées au 10^{ème} jour dans tous les groupes d'âge. Pour l'administration tous les 3 mois et tous les 6 mois, les concentrations sériques résiduelles moyennes du denosumab étaient plus élevées chez les enfants âgés de 11 à 17 ans, tandis que les enfants âgés de 2 à 6 ans présentaient les concentrations résiduelles moyennes les plus faibles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité à doses uniques ou répétées conduites chez le singe cynomolgus, des doses de denosumab entraînant une exposition systémique 100 à 150 fois plus élevée que celle induite par la

dose humaine recommandée n'ont eu aucun impact sur la physiologie cardiovasculaire, la fertilité des mâles et des femelles et n'ont entraîné aucune toxicité spécifique sur les organes cibles.

Aucun test standard pour évaluer le potentiel génotoxique du denosumab n'a été réalisé, ces tests n'étant pas pertinents pour cette molécule. Toutefois, compte tenu de sa nature, il est peu probable que le denosumab soit doté de potentiel génotoxique.

Le potentiel cancérogène du denosumab n'a pas été évalué dans le cadre d'études à long terme chez l'animal.

Dans les études précliniques conduites chez des souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL, une altération du développement des ganglions lymphatiques a été observée chez les fœtus. Une absence de lactation due à l'inhibition de la maturation de la glande mammaire (développement lobulo-alvéolaire de la glande au cours de la gestation) a également été observée chez des souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL.

Dans une étude sur le singe cynomolgus exposé au denosumab pendant la période correspondant au premier trimestre de grossesse, des expositions systémiques (exprimées en ASC) au denosumab jusqu'à 99 fois plus élevées que l'exposition à la dose humaine (60 mg tous les 6 mois), n'ont montré aucun effet toxique pour la mère ou pour le fœtus. Dans cette étude, les ganglions lymphatiques des fœtus n'ont pas été examinés.

Dans une autre étude chez le singe cynomolgus traité pendant toute la gestation par le denosumab à des doses entraînant une exposition systémique (exprimée en ASC) 119 fois plus élevée que celle induite par la dose humaine (60 mg tous les 6 mois), une augmentation des mort-nés et de la mortalité postnatale a été observée ainsi que des anomalies de la croissance osseuse entraînant une réduction de la résistance osseuse, une réduction de l'hématopoïèse et un défaut d'alignement des dents ; une absence de ganglions lymphatiques périphériques ; et une diminution de la croissance néonatale. La dose sans effet toxique sur la reproduction n'a pas été établie. Au-delà d'une période de 6 mois après la naissance, les modifications osseuses étaient réversibles et aucun effet n'a été noté sur la poussée dentaire. Toutefois, les effets sur les ganglions lymphatiques et les défauts d'alignement des dents ont persisté et une minéralisation minimale à modérée a été observée dans de multiples tissus pour un seul animal (relation de causalité avec le traitement incertaine). Aucun effet toxique maternel n'a été observé avant la mise-bas ; des cas peu fréquents d'effets indésirables se sont produits chez les femelles au cours de la mise-bas. Le développement de la glande mammaire chez les mères s'est révélé normal.

Dans les études précliniques évaluant la qualité de l'os, conduites chez le singe traité au long cours par le denosumab, la diminution du remodelage osseux a été associée à une amélioration de la résistance osseuse et à une histologie osseuse normale. Les taux de calcium ont été transitoirement diminués et les taux d'hormone parathyroïdienne transitoirement augmentés chez les singes femelles ovariectomisées traitées par le denosumab.

Chez des souris mâles génétiquement modifiées pour exprimer hu-RANKL (souris knockin) et sujettes à une fracture corticale, le denosumab a retardé la résorption du cartilage et le remodelage du cal fracturaire en comparaison aux souris témoins, mais la résistance biomécanique n'a pas été altérée.

Les souris knockout chez qui manquaient RANK ou RANKL (voir rubrique 4.6) ont présenté une diminution du poids corporel, une réduction de la croissance osseuse et une absence de poussée dentaire. Chez les rats nouveau-nés, l'inhibition de RANKL (cible du traitement par le denosumab) par de fortes doses d'une structure moléculaire d'ostéoprotégérine liée à Fc (OPG-Fc) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et de la poussée dentaire. Dans ce modèle, ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'administration d'inhibiteurs de RANKL. Des primates adolescents exposés à des doses de denosumab 27 et 150 fois (10 et 50 mg/kg) celles correspondant à l'exposition clinique ont présenté une anomalie des cartilages de croissance. Le traitement par le denosumab pourrait donc altérer la croissance osseuse chez les enfants avec des cartilages de croissance non-soudés et pourrait inhiber la poussée dentaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial*

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

* Le tampon acétate est préparé par mélange d'acide acétique et d'hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Une fois sorti du réfrigérateur, Prolia peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) jusqu'à 30 jours dans l'emballage d'origine. Il doit être utilisé dans la limite de cette période de 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27G, avec ou sans dispositif sécurisé de protection de l'aiguille.

Boîte de 1 seringue préremplie, sous plaquette thermoformée (seringue préremplie avec ou sans dispositif sécurisé de protection de l'aiguille) ou non conditionnée sous plaquette thermoformée (seringue préremplie sans dispositif sécurisé de protection de l'aiguille uniquement).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Avant administration, la solution doit être inspectée. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules ou si elle est trouble ou présente un changement de coloration.
- Ne pas agiter.
- Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser la seringue préremplie atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) avant injection et injecter lentement.
- Injecter tout le contenu de la seringue préremplie.

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

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

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

Date de première autorisation : 26 mai 2010
Date du dernier renouvellement : 16 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapour 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer de la mise en place d'une carte d'information du patient concernant les ostéonécroses de la mâchoire.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie
denosumab

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

Seringue préremplie de 1 mL contenant 60 mg de denosumab (60 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Une seringue préremplie sécurisée.

Une seringue préremplie.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Important : lire la notice avant de manipuler la seringue préremplie.

Ne pas agiter.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/618/001 1 seringue préremplie (plaquette thermoformée)

EU/1/10/618/002 1 seringue préremplie (sans plaquette thermoformée)

EU/1/10/618/003 1 seringue préremplie sécurisée (plaquette thermoformée)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Prolia

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

SERINGUE PRÉREMPLIE SOUS PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prolia 60 mg injection
denosumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.

3. DATE DE PÉREPTION

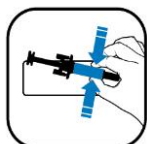
EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

SC



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

**ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE (SANS PLAQUETTE
THERMOFORMÉE)**

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

Prolia 60 mg injection
denosumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE SECURISÉE OU NON (SOUS PLAQUETTE THERMOFORMÉE)

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

Prolia 60 mg
denosumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

TEXTE DE LA CARTE (AIDE-MÉMOIRE) (incluse dans la boîte)

Prolia 60 mg injection
denosumab

SC

Prochaine injection dans 6 mois :

Utilisez Prolia aussi longtemps que prescrit par votre médecin

Amgen Europe B.V.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie denosumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Votre médecin vous donnera une carte d'information au patient, qui contient des informations de sécurité importantes dont vous devez avoir connaissance avant et pendant votre traitement par Prolia.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Prolia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Prolia
3. Comment utiliser Prolia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Prolia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Prolia et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Prolia et comment agit-il

Prolia contient du denosumab, une protéine (anticorps monoclonal) qui inhibe l'action d'une autre protéine afin de traiter la perte osseuse et l'ostéoporose. Le traitement par Prolia rend les os plus résistants et moins susceptibles de se fracturer.

L'os est un tissu vivant qui se renouvelle en permanence. Les œstrogènes contribuent à la santé des os. Après la ménopause, les taux d'œstrogènes diminuent rendant ainsi les os plus fins et plus fragiles. Cela peut entraîner une maladie appelée ostéoporose. L'ostéoporose peut aussi atteindre les hommes en raison du vieillissement et/ou un taux faible de l'hormone mâle, la testostérone. Elle peut aussi toucher les patients prenant des glucocorticoïdes. De nombreux patients atteints d'ostéoporose ne présentent aucun symptôme, mais sont malgré tout sujets à un risque de fractures, notamment au niveau de la colonne vertébrale, des hanches et des poignets.

Les interventions chirurgicales ou les médicaments utilisés pour traiter les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate, en stoppant la production d'œstrogènes ou de testostérone, peuvent également entraîner une perte osseuse. Les os deviennent plus fragiles et se fracturent plus facilement.

A quoi sert Prolia

Prolia est utilisé dans le traitement de :

- l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes et chez les hommes à risque élevé de fracture (os cassés), réduisant ainsi le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.
- la perte osseuse qui résulte de la réduction des taux d'hormones (testostérone) provoquée par des interventions chirurgicales ou des traitements médicamenteux chez les hommes atteints de cancer de la prostate.
- la perte osseuse qui résulte d'un traitement à long terme par glucocorticoïdes chez les patients à risque élevé de fractures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Prolia

N'utilisez jamais Prolia

- si votre taux de calcium dans le sang est faible (hypocalcémie).
- si vous êtes allergique au denosumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Prolia.

Pendant le traitement par Prolia, vous pourriez voir apparaître une infection de la peau avec des symptômes tels qu'une zone de peau gonflée et rouge, plus généralement observée sur la partie inférieure de la jambe, chaude et sensible (inflammation du tissu sous-cutané) et pouvant s'accompagner de fièvre. Veuillez informer immédiatement votre médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Il se peut que vous deviez également prendre du calcium et de la vitamine D pendant votre traitement par Prolia. Votre médecin en discutera avec vous.

Vous pourriez avoir un faible taux de calcium dans le sang pendant le traitement par Prolia. Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez un des symptômes suivants : des spasmes, des contractions ou des crampes dans vos muscles, et/ou un engourdissement ou des picotements dans vos doigts, vos orteils ou autour de votre bouche, et/ou des convulsions, une confusion, ou une perte de conscience.

Des taux extrêmement bas de calcium dans le sang entraînant une hospitalisation et même des réactions mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés dans de rares cas. Par conséquent, votre taux de calcium sanguin sera vérifié (par analyse sanguine) avant chaque administration et, chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie, au cours des deux semaines suivant la dose initiale.

Prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux sévères, si vous êtes ou avez été atteint d'une insuffisance rénale, si vous êtes dialysé ou si vous prenez des médicaments appelés glucocorticoïdes (comme la prednisolone ou la dexaméthasone), ce qui pourrait augmenter votre risque d'avoir un taux de calcium sanguin bas si vous ne prenez pas de supplémentation en calcium.

Problèmes au niveau de la bouche, des dents ou de la mâchoire

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (altération des os de la mâchoire) a rarement été rapporté (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) chez les patients recevant Prolia dans le traitement de l'ostéoporose. Le risque d'ONM augmente chez les patients traités pendant une longue période (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 200 après 10 ans de traitement). L'ONM peut aussi apparaître après l'arrêt du traitement. Il est important d'essayer de prévenir l'apparition de l'ONM car c'est une affection qui peut être douloureuse et difficile à traiter. Afin de réduire le risque de développer une ONM, veillez à prendre les précautions suivantes :

Avant de recevoir le traitement, prévenez votre médecin ou infirmier (professionnel de santé) si vous :

- avez des affections au niveau de la bouche ou des dents comme un mauvais état bucco-dentaire, une affection de la gencive, ou une extraction dentaire prévue.
- ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou si vous n'avez pas eu de bilans dentaires depuis longtemps.
- êtes fumeur(se) (ceci peut augmenter le risque de problèmes dentaires).
- avez été traité(e) précédemment par des biphosphonates (utilisés pour traiter ou prévenir des pathologies osseuses).

- prenez des médicaments appelés corticoïdes (comme la prednisolone ou la dexaméthasone).
- avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander d'effectuer un examen dentaire avant de commencer le traitement par Prolia.

Pendant le traitement, vous devrez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et faire des bilans dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devrez vous assurer qu'elles sont bien ajustées. Si vous êtes en cours de traitement dentaire ou si vous avez prévu une intervention de chirurgie dentaire (par exemple extraction dentaire), informez votre médecin de votre traitement dentaire et votre dentiste de votre traitement par Prolia.

Veuillez contacter votre médecin et votre dentiste immédiatement si vous ressentez n'importe quel problème au niveau de votre bouche ou de vos dents, comme une perte dentaire, des douleurs ou un gonflement, un ulcère non-cicatrisé ou un écoulement, car cela pourrait être le signe d'une ONM.

Fractures inhabituelles de l'os de la cuisse

Certaines personnes ont développé des fractures inhabituelles de l'os de la cuisse lors du traitement par Prolia. Veuillez contacter votre médecin si vous ressentez une douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse.

Enfants et adolescents

Prolia ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Prolia

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important que vous signaliez à votre médecin si vous êtes traité par un autre médicament contenant du denosumab.

Vous ne devez pas utiliser Prolia avec un autre médicament contenant du denosumab.

Grossesse et allaitement

Prolia n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être, il est important de le signaler à votre médecin. Prolia ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Prolia et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par Prolia.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Prolia ou moins de 5 mois après l'arrêt de votre traitement par Prolia, veuillez en informer votre médecin.

Le passage de Prolia dans le lait maternel est inconnu. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Prolia en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Prolia pour vous.

Si vous allaitez pendant le traitement par Prolia, veuillez en informer votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Prolia n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Prolia contient du sorbitol

Chaque mL de solution de ce médicament contient 47 mg de sorbitol.

Prolia contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 60 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Prolia

La dose recommandée est celle d'une seringue préremplie de 60 mg administrés par injection sous la peau (sous-cutanée) en dose unique, une fois tous les 6 mois. Les sites d'injection recommandés sont le haut des cuisses et l'abdomen. Si une tierce personne pratique l'injection, elle peut également la faire sur la partie arrière du haut de vos bras. Veuillez consulter votre médecin pour connaître la date de la prochaine injection potentielle. Chaque boîte de Prolia contient une carte aide-mémoire qui peut être sortie de la boîte et utilisée pour conserver une trace de la date de la prochaine injection.

Il se peut que vous deviez également prendre du calcium et de la vitamine D pendant le traitement par Prolia. Votre médecin en parlera avec vous.

Votre médecin décidera s'il est préférable que vous procédiez vous-même à l'injection de Prolia ou que Prolia vous soit administré par un tiers. Votre médecin ou un professionnel de santé vous montrera ou indiquera à cette tierce personne comment utiliser Prolia. Pour les instructions concernant la technique d'injection de Prolia, veuillez lire le paragraphe figurant à la fin de cette notice.

Ne pas agiter.

Si vous oubliez d'utiliser Prolia

Si vous avez oublié une dose de Prolia, l'injection doit être administrée dès que possible. Par la suite, les injections devront être programmées tous les 6 mois à compter de la date de la dernière injection.

Si vous arrêtez d'utiliser Prolia

Pour obtenir le bénéfice maximal de votre traitement en matière de réduction du risque de fractures, il est important que vous utilisiez Prolia aussi longtemps que prescrit par votre médecin. N'interrompez pas votre traitement sans en parler à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

De façon peu fréquente, les patients recevant Prolia peuvent présenter des infections de la peau (majoritairement à type de cellulites infectieuses). **Contactez immédiatement votre médecin** si vous ressentez un de ces effets pendant le traitement par Prolia : zone de peau gonflée et rouge, chaude et sensible, plus généralement observée sur la partie inférieure de la jambe et pouvant s'accompagner de fièvre.

Rarement, les patients traités par Prolia peuvent développer des douleurs dans la bouche et/ou à la mâchoire, des gonflements ou des plaies ne cicatrisant pas dans la bouche ou la mâchoire, un écoulement, un engourdissement ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire, le déchaussement d'une dent. Cela peut être le signe de lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose). **Prévenez**

immédiatement votre médecin ou votre dentiste si vous ressentez de tels symptômes pendant le traitement par Prolia ou après l'arrêt du traitement.

Rarement, les patients traités par Prolia peuvent avoir un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; un taux extrêmement bas de calcium dans le sang peut entraîner une hospitalisation et peut même mettre en jeu le pronostic vital. Les symptômes incluent des spasmes, des contractions, des crampes dans vos muscles, et/ou un engourdissement ou des picotements dans vos doigts, vos orteils ou autour de votre bouche, et/ou des convulsions, une confusion ou une perte de connaissance. Si vous ressentez un de ces symptômes, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. Un faible taux de calcium dans le sang peut également entraîner un changement du rythme cardiaque appelé allongement de l'intervalle QT, qui est constaté à partir d'un électrocardiogramme (ECG).

Rarement, des fractures inhabituelles de l'os de la cuisse peuvent survenir chez les patients traités par Prolia. **Contactez votre médecin** si vous ressentez une douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse pendant votre traitement par Prolia, car cela pourrait être un signe précoce d'une éventuelle fracture de l'os de la cuisse.

Rarement, des réactions allergiques peuvent survenir chez des patients traités par Prolia. Les symptômes incluent un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou d'autres parties du corps ; éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire, respiration sifflante ou difficultés respiratoires. **Parlez-en à votre médecin** si vous développez l'un de ces symptômes lors de votre traitement par Prolia.

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire parfois sévère,
- douleur dans les bras ou les jambes (douleur dans les membres).

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur à la miction, mictions fréquentes, sang dans les urines, incontinence urinaire,
- infection des voies respiratoires supérieures,
- douleur, picotements ou engourdissement descendant le long de la jambe (sciatique),
- constipation,
- gêne abdominale,
- éruption cutanée (rash),
- affection de la peau avec démangeaisons, rougeur et/ou sécheresse (eczéma),
- chute des cheveux (alopécie).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- fièvre, vomissements, douleur ou gêne abdominale (diverticulite),
- infection de l'oreille,
- éruptions cutanées ou lésions buccales (éruptions médicamenteuses lichénoïdes).

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- réactions allergiques pouvant endommager principalement les vaisseaux sanguins de la peau (par exemple plaques violacées ou rouge-marron, démangeaisons ou lésions cutanées) (vasculite d'hypersensibilité)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Prolia

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Votre seringue préremplie peut être laissée en dehors du réfrigérateur pour atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois que votre seringue a été laissée en dehors du réfrigérateur pour atteindre la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C), elle doit être utilisée dans un délai de 30 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Prolia

- La substance active est le denosumab. Chaque seringue préremplie de 1 mL contient 60 mg de denosumab (60 mg/mL).
- Les autres composants sont : acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

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

Prolia est une solution injectable limpide, incolore à légèrement jaune, présentée dans une seringue préremplie prête à l'emploi.

Chaque boîte contient une seringue préremplie avec un dispositif sécurisé de protection de l'aiguille.
Chaque boîte contient une seringue préremplie.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlande

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel : +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel : +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел. : +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel : +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel : +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel. : +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf : +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel. : +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel : +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel : +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf : +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ : +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel : +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel : +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel. : +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S

Tél : +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel : + 385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími : +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel : +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ : +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel : +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel : +351 21 4220606

România

Amgen România SRL

Tel : +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel : +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel : +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel : +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel : +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

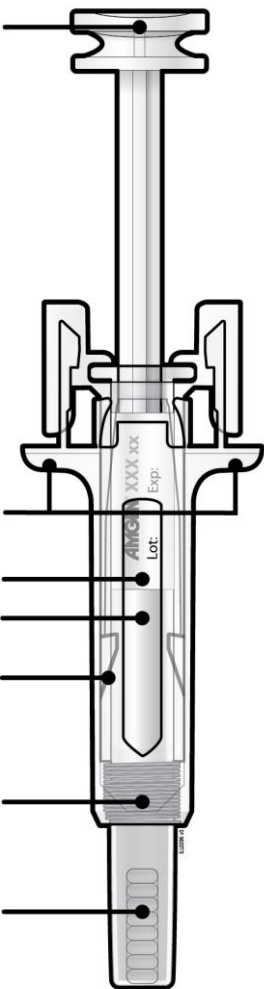
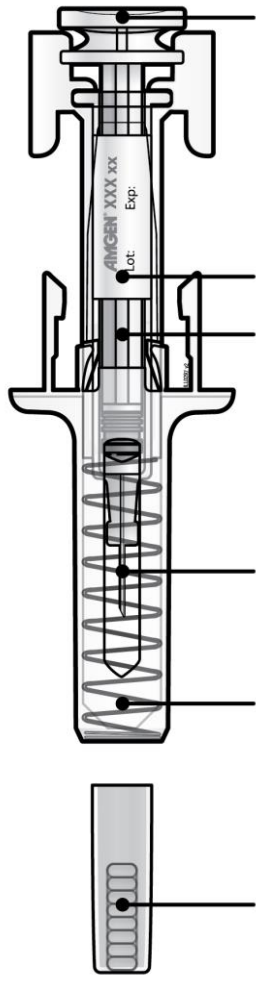
Amgen Limited

Tel : +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'information**

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

Instructions d'utilisation :

Parties du dispositif	
Avant utilisation	Après utilisation
Piston  Ailettes Etiquette de la seringue Corps de la seringue Système de protection de l'aiguille Ressort du système de protection de l'aiguille Capuchon gris de l'aiguille, en place	Piston après utilisation  Etiquette de la seringue Corps de la seringue après utilisation Aiguille après utilisation Ressort du système de protection de l'aiguille après utilisation Capuchon gris de l'aiguille, retiré

Important

Avant d'utiliser une seringue préremplie de Prolia avec système de sécurité automatique de l'aiguille, veuillez lire attentivement les instructions suivantes :

- Il est important de ne pas procéder vous-même à l'injection avant que votre médecin ou un professionnel de santé ne vous ait montré comment faire.
- Prolia est administré par une injection dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée).
- ✗ **Ne retirez pas** le capuchon gris de la seringue préremplie avant que vous ne soyez prêt à l'injecter.
- ✗ **N'utilisez pas** la seringue préremplie si elle est tombée sur une surface dure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie et informez votre médecin ou professionnel de santé.
- ✗ **N'essayez pas** d'activer la seringue préremplie avant l'injection.
- ✗ **N'essayez pas** de retirer le système transparent de protection de l'aiguille de la seringue préremplie.

Si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou à un professionnel de santé.

Etape 1 : Préparation du matériel

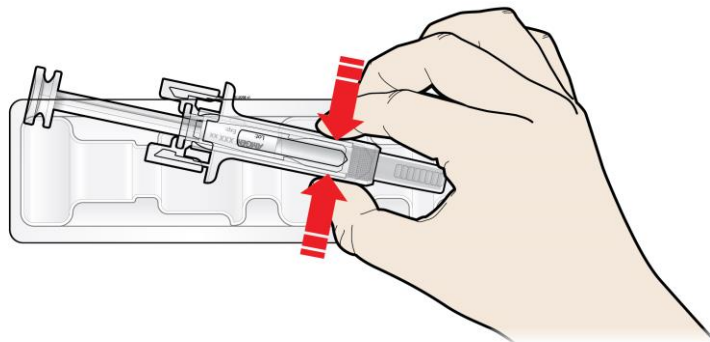
- | | |
|---|--|
| A | Retirez la barquette contenant la seringue préremplie de la boîte et placez le matériel nécessaire à portée de main : tampons imbibés d'alcool, cotons ou compresses de gaze, un pansement et un conteneur à objets tranchants (non inclus). |
|---|--|

Pour une injection plus confortable, laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Placez la seringue préremplie et le reste du matériel sur une surface propre et bien éclairée.

- ✗ **N'essayez pas** de réchauffer la seringue préremplie en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou le four à micro-ondes.
- ✗ **Ne laissez pas** la seringue préremplie exposée directement au soleil.
- ✗ **N'agitez pas** la seringue préremplie.
- **Tenez la seringue préremplie hors de la vue et de la portée des enfants.**

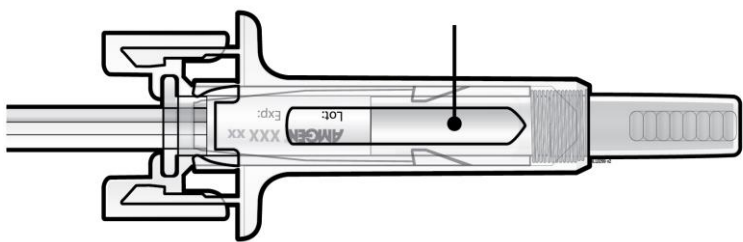
- | | |
|---|---|
| B | Ouvrez la barquette, ôtez la pellicule de couverture. Pour retirer la seringue préremplie de la barquette, saisissez-la par le système de protection de l'aiguille. |
|---|---|

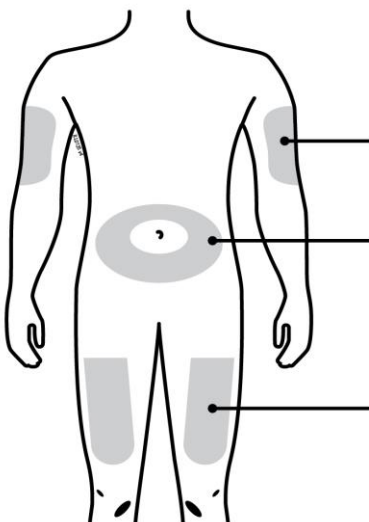


Saisir comme indiqué

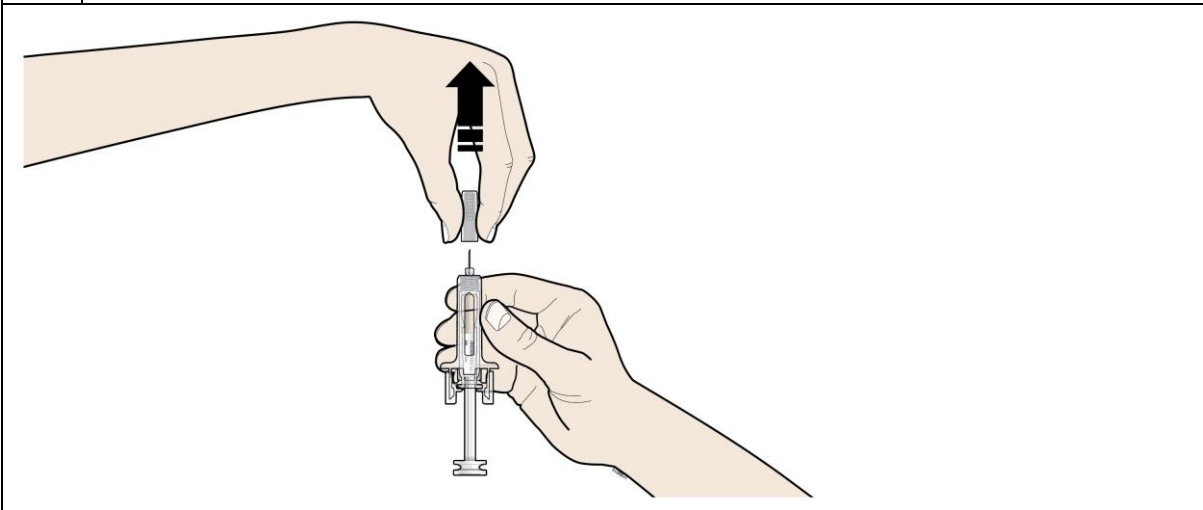
Pour des raisons de sécurité :

- ✗ **Ne saisissez pas** le piston.
- ✗ **Ne saisissez pas** le capuchon gris de l'aiguille.

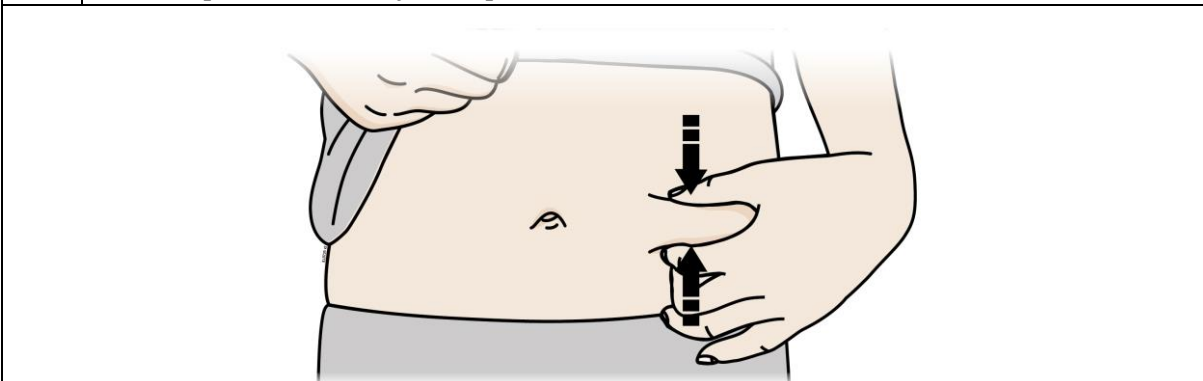
C	Vérifiez le produit et la seringue préremplie.
Produit 	
✗ N'utilisez pas la seringue préremplie si : • Le produit est trouble ou s'il contient des particules. La solution doit être limpide, incolore à légèrement jaune. • Une partie du dispositif apparaît fissurée ou cassée. • Le capuchon gris de l'aiguille a été retiré ou n'est pas correctement fixé. • La date de péremption imprimée sur l'étiquette a dépassé le dernier jour du mois indiqué. Dans tous les cas, contactez votre médecin ou un professionnel de santé.	

Etape 2 : Préparation du site d'injection	
A	Lavez-vous soigneusement les mains. Préparez et nettoyez votre site d'injection.
 Partie supérieure du bras Ventre Haut des cuisses	
Vous pouvez injecter dans : • La partie haute de votre cuisse. • Le ventre, à l'exception d'une zone de 5 cm de diamètre autour du nombril. • La partie extérieure du haut du bras (seulement si l'injection est pratiquée par une tierce personne). Nettoyez le site d'injection en utilisant un tampon imbibé d'alcool. Laissez la peau sécher. ✗ Ne touchez pas le site d'injection avant l'injection. ! N'injectez pas dans des zones où la peau est tendue, contusionnée, rouge ou dure. Evitez de pratiquer l'injection dans des zones présentant des cicatrices ou vergetures.	

B	Retirez précautionneusement le capuchon gris dans l'axe de l'aiguille et à distance de votre corps.
---	---



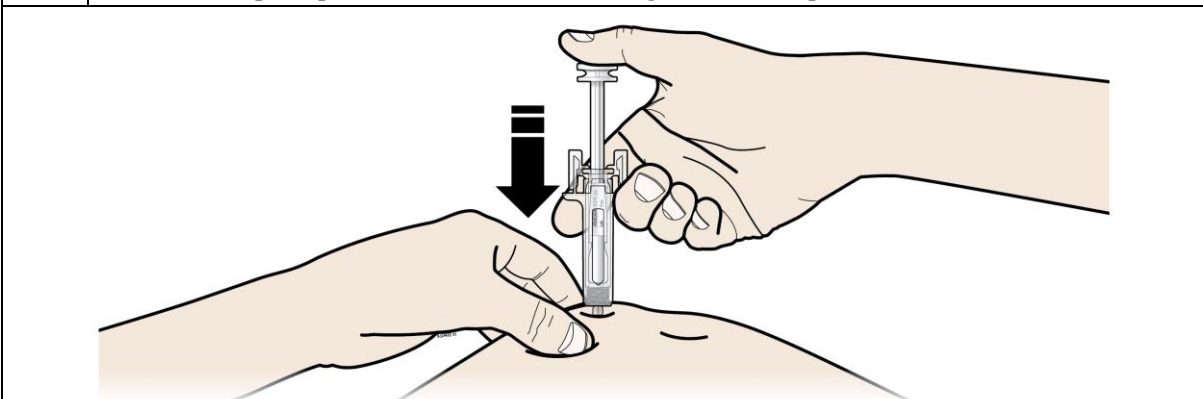
C	Pincez la peau du site d'injection pour créer une surface ferme.
---	--



Il est important de maintenir la peau pincée pendant l'injection.

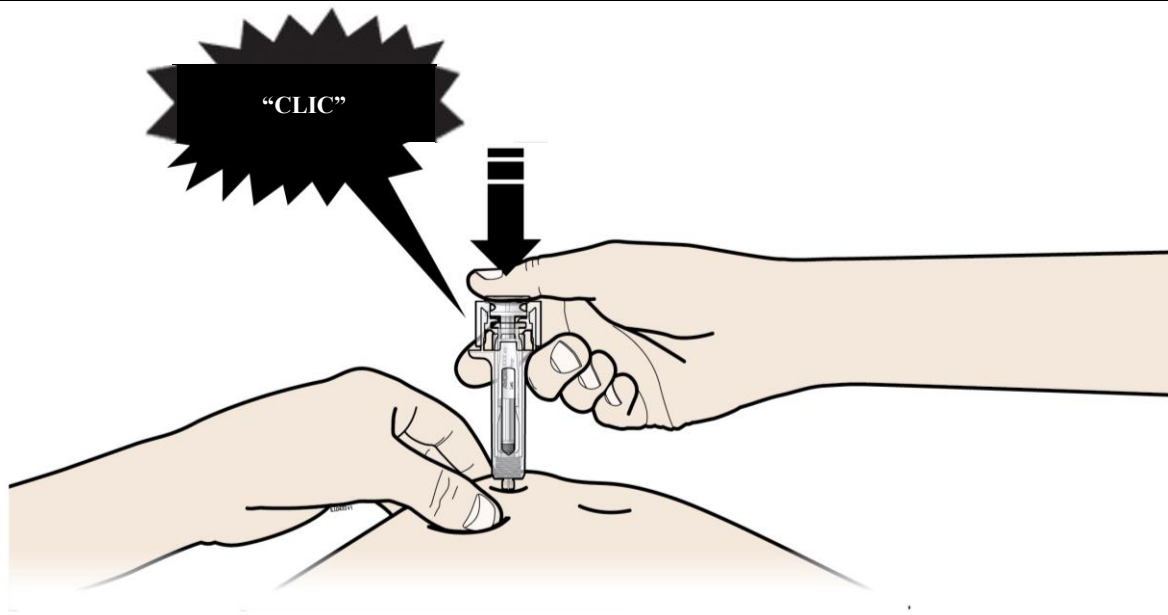
Etape 3 : **Injection**

A	Maintenez la peau pincée. INTRODUISEZ l'aiguille dans la peau.
---	--



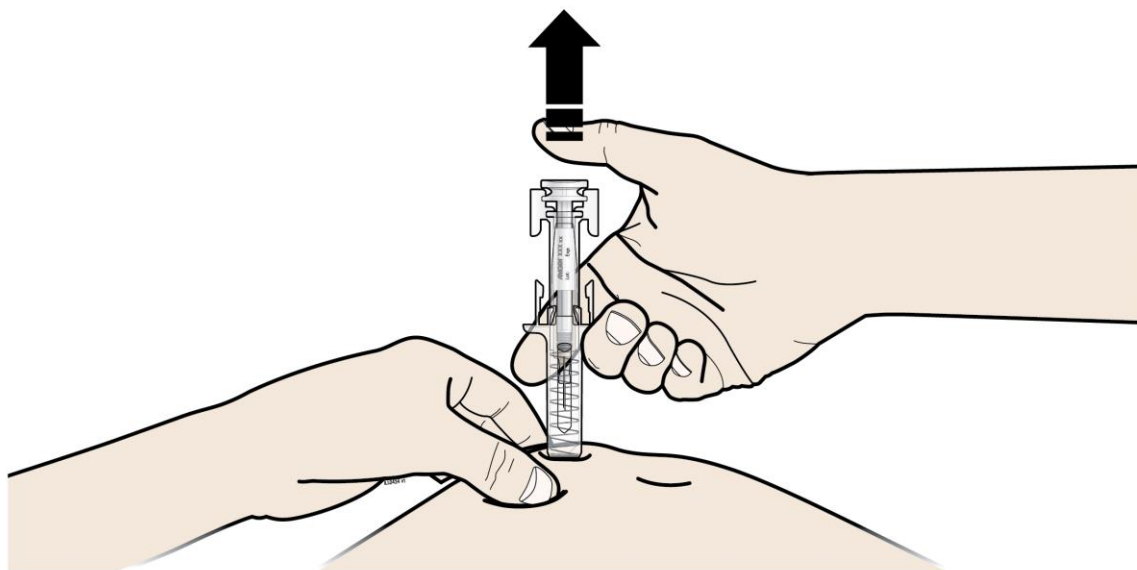
Ne touchez pas la zone nettoyée de la peau.

B	POUSSEZ le piston doucement et avec une pression constante, jusqu'à sentir ou entendre un « clic ». Poussez le piston jusqu'au bout après le clic.
---	--



Il est important de pousser le piston jusqu'au bout après le « clic » pour administrer la dose complète.

C	RELACHEZ le piston. Puis RETIREZ la seringue de la peau.
---	--

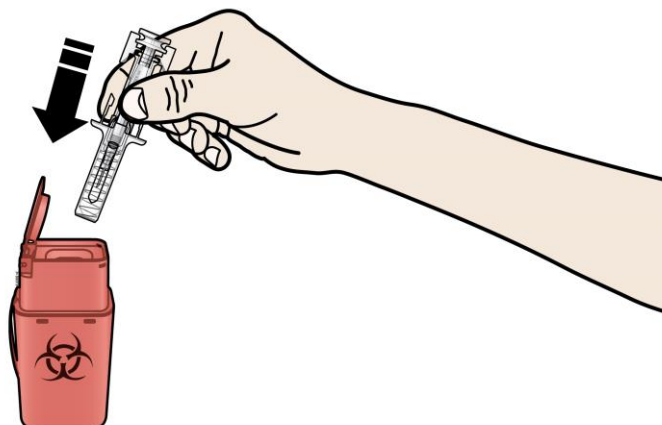


Après avoir relâché le piston, le système de protection de la seringue préremplie va entièrement recouvrir l'aiguille.

✗ Ne remettez pas le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue préremplie après utilisation.

Etape 4 : Finalisation

- A Eliminez la seringue préremplie usagée et les autres déchets dans un conteneur à déchets tranchants.



Les médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Tenez la seringue préremplie et le conteneur à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

- ✗ **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie.
- ✗ **Ne recyclez pas** les seringues préremplies et ne les éliminez pas avec les ordures ménagères.

- B Examinez le site d'injection.

Si vous remarquez une goutte de sang, vous pouvez comprimer le site d'injection avec un coton ou de la gaze. **Ne frottez pas** le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir d'un pansement.

Instructions pour l'injection de Prolia en seringue préremplie

Cette rubrique contient des informations sur la manière d'utiliser Prolia en seringue préremplie. **Il est important que vous-même ou un tiers ne procédiez pas à l'injection, à moins que votre médecin ou un professionnel de santé ne vous ait montré comment faire.** Lavez-vous toujours les mains avant chaque injection. Si vous avez des questions sur l'injection, demandez conseil à votre médecin ou à un professionnel de santé.

Avant de commencer

Veuillez lire attentivement l'intégralité des instructions avant d'utiliser la seringue préremplie.

NE PAS utiliser la seringue préremplie si le capuchon de l'aiguille a été retiré.

Comment utiliser la seringue préremplie de Prolia ?

Votre médecin vous a prescrit Prolia en seringue préremplie en vue d'une injection dans le tissu situé juste sous la peau (sous-cutané). Il convient de procéder à l'injection du contenu entier (1 mL) de la seringue préremplie de Prolia tous les 6 mois conformément aux instructions de votre médecin.

Matériel :

Pour procéder à l'injection, vous aurez besoin :

1. d'une seringue préremplie de Prolia non utilisée
2. de tampons imbibés d'alcool ou équivalent.

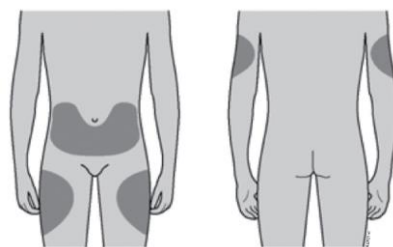
Que faire avant de procéder à l'injection sous-cutanée de Prolia

1. Sortez la seringue préremplie du réfrigérateur.
NE SAISISSEZ PAS la seringue préremplie par le piston ou le capuchon de l'aiguille. Cela pourrait endommager le dispositif.
2. La seringue préremplie peut être laissée en dehors du réfrigérateur pour atteindre la température ambiante. Cela permettra une injection plus confortable.
NE RECHAUFFEZ PAS Prolia de quelque autre manière que ce soit, par exemple, ne pas mettre dans le four à micro-ondes ou dans de l'eau chaude.
NE LAISSEZ PAS la seringue exposée directement au soleil.
3. **N'AGITEZ PAS** la seringue préremplie.
4. **NE RETIREZ PAS** le capuchon de la seringue préremplie avant d'être prêt à procéder à l'injection.
5. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP).
NE L'UTILISEZ PAS si la date a dépassé le dernier jour du mois indiqué.
6. Vérifiez l'aspect de Prolia. La solution doit être limpide, incolore à légèrement jaune. La solution ne doit pas être injectée si elle contient des particules, présente un changement de coloration ou est trouble.
7. Installez-vous dans un endroit confortable et bien éclairé et placez à portée de main sur une surface propre tout le matériel dont vous aurez besoin.
8. Lavez-vous soigneusement les mains.

Où dois-je faire l'injection ?

Les sites d'injection recommandés sont le haut des cuisses et l'abdomen.

Si une tierce personne pratique l'injection, elle peut également la faire sur la partie arrière du haut de vos bras.



Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfectez la peau en utilisant un tampon imbibé d'alcool.

2. Pour éviter de tordre l'aiguille, tirez précautionneusement le capuchon dans l'axe de l'aiguille sans le tourner, comme le montrent les figures 1 et 2.

NE TOUCHEZ PAS l'aiguille et ne poussez pas le piston.

3. Vous pouvez remarquer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Il n'est pas nécessaire d'éliminer la bulle avant l'injection. L'injection de la solution avec la bulle d'air n'est pas douloureuse.

4. Pincez délicatement la peau (sans la comprimer) entre le pouce et l'index. Introduisez complètement l'aiguille dans la peau comme cela vous a été montré par votre médecin ou un professionnel de santé.

5. Poussez le piston **doucement** et avec une pression constante, en maintenant toujours la peau pincée. Poussez le piston jusqu'au fond pour injecter **tout le liquide**.

6. Retirez l'aiguille et relâchez la peau.

7. Si vous remarquez une goutte de sang, vous pouvez l'essuyer délicatement avec un coton ou de la gaze. Ne frottez pas le site d'injection. Si nécessaire, vous pouvez recouvrir le site d'injection d'un pansement.

8. Une seringue préremplie ne peut servir que pour une seule et unique injection. **N'UTILISEZ JAMAIS** la solution Prolia restant dans la seringue préremplie.

N'oubliez pas : en cas de difficultés, demandez aide et conseil à votre médecin ou à un professionnel de santé.

Que faire des seringues préremplies usagées

- **NE REMETTEZ PAS** le capuchon de l'aiguille sur les seringues usagées.
- Tenez les seringues usagées hors de la portée et de la vue des enfants.
- Les seringues usagées doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

