



Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2014

Denosumab 60 mg (PROLIA®) : Mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie

Information destinée aux endocrinologues, rhumatologues, gynécologues, médecins internistes, urologues, dentistes, médecins généralistes, oncologues, pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Amgen souhaite vous faire part d'une mise à jour des informations et recommandations afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et d'hypocalcémies pendant le traitement par Prolia®.

Résumé

Ostéonécrose de la mâchoire

- Les médecins doivent évaluer les facteurs de risque d'ONM chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Prolia®. Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé chez les patients présentant des facteurs de risque concomitants.
- Les patients doivent être informés sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de faire des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement par Prolia®.

Hypocalcémie

- L'hypocalcémie est un risque identifié chez les patients traités par Prolia®, ce risque augmente en fonction du degré d'insuffisance rénale.
- Toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant l'instauration du traitement par Prolia®.
- Un apport adéquat en calcium et vitamine D est nécessaire pour tous les patients, et particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- Le contrôle de la calcémie doit être effectué :
 - avant chaque injection de Prolia®,
 - dans les 2 semaines suivant la première injection chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie (par exemple les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, clairance de la créatinine < 30 mL/min),
 - si des symptômes laissant suspecter une hypocalcémie apparaissent ou si l'état clinique du patient l'indique.
- Les patients doivent être informés sur la nécessité de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie.

Informations complémentaires

Prolia® est indiqué dans le 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.

Prolia® est également indiqué dans le 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. Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia® réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ONM se définit par une nécrose de l'os de la mâchoire, mis à nu, et ne cicatrisant pas dans un délai de 8 semaines. L'étiologie de l'ONM n'est pas clairement définie, mais elle pourrait être associée à l'inhibition du remodelage osseux. Au cours des essais cliniques et après la commercialisation, l'ONM a été rarement rapportée chez les patients

traités par Prolia® (denosumab à la dose de 60 mg une fois tous les 6 mois dans le traitement de l'ostéoporose). Des cas d'ONM ont toutefois été rapportés fréquemment chez des patients atteints de cancer avancé et traités par une dose mensuelle de 120 mg de denosumab.

Les facteurs de risque d'ONM connus sont un traitement antérieur par bisphosphonates, un âge avancé, une mauvaise hygiène buccale, des interventions dentaires invasives (par exemple extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale) et des comorbidités (par exemple maladie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection), le tabagisme, un diagnostic de cancer avec lésions osseuses et des traitements concomitants (par exemple, chimiothérapie, agents anti-angiogéniques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou).

Au cours du traitement, les patients présentant des facteurs de risque doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients développant une ONM lors d'un traitement par Prolia®, une prise en charge individuelle adaptée doit être mise en place en étroite collaboration avec un dentiste ou un stomatologue ayant une bonne connaissance de l'ONM. Une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'à la résolution complète de l'ONM et à la diminution des facteurs de risques, lorsque cela est possible.

Les patients doivent être informés sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de faire des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement par Prolia®.

Hypocalcémie, incluant des cas d'hypocalcémie sévère

Le denosumab inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes, diminuant ainsi le relargage de calcium osseux vers la circulation sanguine.

Au cours de deux essais cliniques de phase 3 contrôlés contre placebo menés chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, aucun cas d'hypocalcémie symptomatique sévère n'a été rapporté.

Depuis la commercialisation de Prolia®, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont toutefois été signalés. Une insuffisance rénale était décrite dans la majorité des cas, la plupart survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement par Prolia®. Néanmoins, dans certains cas, le délai de survenue peut être plus tardif. Des manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été observées telles que : un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (y compris coma). Les symptômes d'hypocalcémie observés au cours des études cliniques avec le denosumab incluaient des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires. Les patients doivent être informés de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie.

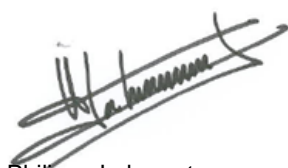
Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Information médicale

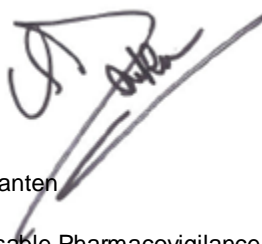
Pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de Prolia®, veuillez contacter notre service d'information médicale au 09 69 363 363.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.



Philippe Labouret

Pharmacien Responsable



Sylvie Danten

Responsable Pharmacovigilance

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>