

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2014

Denosumab 120mg (XGEVA®) : Mise à jour des informations de sécurité d'emploi pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie

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

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), 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 XGEVA®.

Résumé**Ostéonécrose de la mâchoire**

- L'ONM est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par XGEVA®
- Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé avant d'instaurer un traitement par XGEVA®.
- XGEVA® ne doit pas être initié chez les patients souffrant d'une affection dentaire ou de la mâchoire nécessitant une intervention chirurgicale, ou chez les patients ne présentant pas une guérison complète après une chirurgie bucco-dentaire.
- Tous les patients traités par XGEVA® doivent être informés sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de faire des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme oral tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement par XGEVA®.

Hypocalcémie

- L'hypocalcémie grade ≥ 3 est un effet indésirable fréquent pouvant survenir au cours du traitement par XGEVA®. Ce risque augmente en fonction du degré d'insuffisance rénale.
- Toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant l'instauration du traitement par XGEVA®.
- Une supplémentation en calcium et vitamine D est requise chez tous les patients sauf en cas d'hypercalcémie.
- La surveillance de la calcémie doit être effectuée :
 - avant la première injection de XGEVA®
 - dans les deux semaines suivant la première injection
 - si des symptômes laissant suspecter une hypocalcémie surviennent
- Une surveillance plus fréquente de la calcémie doit être effectuée pendant le traitement chez les patients ayant des facteurs de risque d'hypocalcémie (par exemple chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min), 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

XGEVA® est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ONM est une condition dans laquelle l'os de la mâchoire devient nécrotique, mis à nu et ne cicatrise 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.

Les facteurs de risques connus d'ONM incluent les interventions dentaires invasives (par exemple extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale), une mauvaise hygiène buccale ou une autre affection dentaire pré-existante.

Les autres facteurs de risques d'ONM sont les affections malignes avancées, les infections, l'âge avancé, les traitements concomitants (par exemple chimiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou), le tabagisme et un traitement antérieur par bisphosphonates. Pendant le traitement par XGEVA[®], les patients doivent, si possible, éviter les interventions dentaires invasives.

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'ONM, une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque doit être effectuée avant l'instauration d'un traitement par XGEVA[®].

Lors des études cliniques de XGEVA[®], l'incidence d'ONM augmentait avec la durée d'exposition.

L'incidence ajustée par patient-année d'ONM confirmées était de 1,1 % la première année de traitement, 3,7 % la seconde année de traitement et 4,6 % par an par la suite. Les patients ayant des antécédents d'ONM ou d'ostéomyélite de la mâchoire, un problème dentaire ou maxillaire nécessitant une intervention chirurgicale, une chirurgie bucco-dentaire non cicatrisée ou toute intervention dentaire invasive planifiée ont été exclus des essais cliniques.

Pour les patients qui développent une ONM durant le traitement, une prise en charge individuelle adaptée doit être mise en place en étroite collaboration avec un dentiste ou un stomatologiste ayant une bonne connaissance de l'ONM. Une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'au rétablissement complet de l'ONM et jusqu'à la réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène buccale, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement au cours du traitement par XGEVA[®]. Il doit être conseillé aux patients de se référer à la notice pour les informations sur les symptômes de l'ONM.

Hypocalcémie

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

Des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère (incluant des cas d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients traités par XGEVA[®].

Au cours des études cliniques, une hypocalcémie sévère (calcémie sérique corrigée < 7 mg/dL ou < 1,75 mmol/L) a été observée chez 3,1 % des patients recevant un traitement par XGEVA[®].

La majorité des cas d'hypocalcémie symptomatique sévère sont survenus durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Le risque de développer une hypocalcémie pendant le traitement par XGEVA[®] augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Au cours d'un essai clinique mené chez des patients ne présentant pas de cancer avancé, 19 % des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) et 63 % des patients dialysés ont développé une hypocalcémie malgré une supplémentation en calcium. L'incidence globale de l'hypocalcémie cliniquement significative était de 9 %.

Les patients doivent être encouragés à signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie. Des manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été observées telles que : un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et une altération de l'état mental (y compris coma). Les symptômes d'hypocalcémie survenus au cours des études clinique incluait des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires.

Déclaration des effets indésirables concernant l'utilisation de XGEVA[®]

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>.

XGEVA[®] est soumis à une surveillance supplémentaire car c'est un médicament biologique autorisé après le 1^{er} Janvier 2011 dans l'Union Européenne.

Information médicale

Si vous avez des questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de XGEVA[®], 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

Sylvie Danten

Pharmacien Responsable

Responsable Pharmacovigilance