



EVENTITY[®]▼ (romosozumab)

Guide du prescripteur

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM




Informations importantes de sécurité

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

- EVENITY® (romosozumab) est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture.
- La Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données la spécialité EVENITY® est une nouvelle option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor stable).
- Ce guide traite des risques d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'hypocalcémie ainsi que du risque potentiel d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), associés à l'utilisation du romosozumab.
- Il est nécessaire de consulter ce guide avant de prescrire ou administrer la spécialité Evenity®.
- N'oubliez pas de remettre la carte d'alerte au patient au moment de la prescription.
- Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publiques du médicament sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
- Ce guide ainsi que la carte d'alerte du patient sont disponibles dans la rubrique « Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) » du site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/> ou à l'adresse suivante : www.romosozumabrmpeu
- Le romosozumab est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'IDM ou d'AVC.
- Chez les patients ne présentant pas d'antécédents d'IDM ou d'AVC, le rapport bénéfice/risque individuel de l'utilisation du traitement par romosozumab doit être soigneusement évalué avant la prescription.
- Le romosozumab est contre-indiqué chez les patients présentant une hypocalcémie.
- Les facteurs de risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire doivent être pris en compte et la prise de mesures préventives doit être encouragée.

Les patients doivent être informés au sujet de chacun de ces risques. La rubrique qui suit donne davantage d'informations.

1. INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) ET ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC)



Au cours d'essais contrôlés et randomisés, une augmentation de la fréquence des événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)) a été observée chez des patients traités par romosozumab par comparaison avec des patients témoins.

Patients présentant des antécédents d'IDM ou d'AVC : Le traitement par romosozumab est contre-indiqué et ne doit pas être démarré.

Patients ne présentant pas d'antécédents d'IDM ou d'AVC : L'évaluation de la pertinence d'un traitement par romosozumab doit tenir compte du risque de fracture encouru par le patient concerné au cours de l'année à venir et de son risque cardiovasculaire, déterminé à partir de plusieurs facteurs de risque (par exemple, présence d'une maladie cardiovasculaire établie, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère, âge).

Le romosozumab doit uniquement être utilisé si le prescripteur et le patient conviennent que le rapport bénéfice/risque est favorable.

Les patients qui développent des symptômes évocateurs d'un IDM ou d'un AVC pendant le traitement par romosozumab doivent faire l'objet d'une évaluation médicale rapide ce qui permettra une réévaluation rapide du rapport bénéfice/risque conduisant aux mesures appropriées. Si un patient présente un infarctus du myocarde (IDM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) pendant le traitement, le romosozumab doit être arrêté.

Description des événements cardio-vasculaires majeurs et mortalité observée au cours des essais cliniques

Dans deux essais contrôlés conduits sur les fractures et évaluant le romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les événements indésirables cardiovasculaires majeurs ont été évalués de manière prospective.

Dans un essai contrôlé du romosozumab versus comparateur actif, l'alendronate, (n = 4 054), pendant la phase de 12 mois de traitement en double aveugle :


- 16 femmes (0,8 %) ont présenté un infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe romosozumab versus 5 femmes (0,2 %) dans le groupe alendronate.
- 13 femmes (0,6 %) ont présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) dans le groupe romosozumab versus 7 femmes (0,3 %) dans le groupe alendronate.
- Ces événements sont survenus chez des patients avec et sans antécédents d'IDM ou d'AVC
- Un **décès cardiovasculaire** est survenu chez 17 femmes (0,8 %) du groupe romosozumab et 12 femmes (0,6 %) du groupe alendronate.

- Le nombre de femmes présentant **des événements cardiovasculaires indésirables majeurs** (ECIM = IDM ou AVC ou décès attribué à une cause cardiovasculaire) était de 41 (2,0 %) dans le groupe romosozumab et de 22 (1,1 %) dans le groupe alendronate, ce qui donne un rapport de risque de 1,87 (intervalle de confiance à 95 % [1,11 ; 3,14]) pour le romosozumab par rapport à l'alendronate.
- **Le décès, toutes causes confondues**, est survenu chez 30 femmes (1,5 %) du groupe sous romosozumab et 22 femmes (1,1 %) du groupe alendronate.

Dans un essai contrôlé versus placebo (n = 7 157), pendant la phase de 12 mois de traitement en double aveugle :

- Aucune différence observée dans les ECIM : 30 (0,8 %) sont survenus dans le groupe romosozumab et 29 (0,8%) dans le groupe placebo.
- **Le décès, toutes causes confondues**, est survenu chez 29 femmes (0,8%) du groupe romosozumab et 24 femmes (0,7%) du groupe placebo.

2. HYPOCALCEMIE



Une hypocalcémie transitoire a été observée chez des patients recevant le romosozumab au cours des essais cliniques.

Prise en charge

Le romosozumab est contre-indiqué chez les patients présentant une hypocalcémie. Les taux sériques de calcium doivent être mesurés avant de commencer un traitement par romosozumab.

Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement par romosozumab.

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une hypocalcémie pendant toute la durée du traitement. Une hypocalcémie se manifeste principalement par des effets sur les nerfs et les muscles, notamment :

- Crampes et/ou spasmes musculaires.
- Paresthésies distales ou péri-buccales.
- Contractions faciales.
- Convulsions.
- Effets neuropsychiatriques, allant d'une confusion et d'une désorientation à une psychose avérée.

En cas de suspicion d'hypocalcémie pendant le traitement, le taux sérique de calcium doit être mesuré.

Patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou sous dialyse présentent un risque accru de développer une hypocalcémie et les données de sécurité chez ces patients sont limitées. Les taux de calcium doivent être surveillés chez ces patients.

3. OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE (ONM)



L'ONM est un effet indésirable rare des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse. Il s'agit d'une exposition osseuse ou d'une fistule intra ou extra-buccale communiquant avec l'os, dans la région maxillo-faciale, persistant sur une durée supérieure à huit semaines, chez des patients ayant reçu un traitement par un médicament inhibiteur de la résorption osseuse ou anti-angiogénique, et en l'absence d'antécédent de radiothérapie ou de maladie métastatique évidente au niveau de la mâchoire.¹

Une ONM a rarement été rapportée ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) chez des patients recevant le romosozumab.

Prise en charge

Tous les patients doivent être encouragés à :

- Signaler immédiatement tout symptôme oral, comme une mobilité dentaire, des douleurs, un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou la présence d'un écoulement pendant le traitement par romosozumab.
- Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire.
- Faire des bilans dentaires réguliers.

Le cas échéant, il faut envisager de programmer un examen dentaire avant de commencer le traitement par romosozumab.

Les patients ayant une suspicion d'ONM ou développant une ONM pendant la prise de romosozumab doivent recevoir des soins par un dentiste ou un stomatologue spécialisé dans les ONM. L'interruption du traitement par romosozumab doit être envisagée jusqu'à la résolution du problème et, si possible, jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent. Davantage d'informations sur la classification et les stratégies de traitement de l'ONM sont présentées dans le tableau.

Facteurs de risque

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

- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.
- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (le risque augmente avec la puissance anti-résorptive du composé) et dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, comorbidités (par exemple anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.

ONM et traitements recommandés¹

Catégorie ONM	AAOM 2009 ²	ADA 2011 ³	Patel 2012 ⁴
Catégorie à risque : pas d'os nécrosé apparent chez des patients ayant été traités par des BPIV ou BPO	Pas d'indication de traitement Education du patient	Soins dentaires de routine Education du patient	idem
Stade 0 : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques	Traitement systémique incluant analgésiques et AB	Mesures conservatrices locales analgésiques et AB Communication avec le médecin prescripteur	idem
Stade 1 : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée	Bains de bouche antiseptiques Suivi clinique trimestriel Education du patient et revue des indications et poursuite du traitement BP	Bains de bouche antiseptiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous retrait séquestre analgésiques et AB Suivi tous les 3-6 mois Voir poursuite BP avec médecin prescripteur	idem
Stade 1 : NE Aucun signe clinique d'infection Des signes radiographiques peuvent être présents			Suivi périodique
Stade 2 : Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent	Traitement symptomatique : AB oraux Bains de bouche antiseptiques Analgésiques Débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous	Mesures stade 1 +: Considérer suivi plus fréquent	idem
Stade 2 : NE Os nécrosé NE Signes cliniques d'infection, fistule intraorale, gonflement, douleur, paresthésie/dysesthésie Signes radiodi nécrose			Traitement analgésique et AB Séquestrectomie (fermeture primaire au cas par cas), curetage tissu de granulation, incision et drainage Traitement des infections parodontales et dentaires si indiqué
Stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord post du ramus mand, sinus max et zygoma) entraînant fracture, fistule extraorale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien	Bains de bouche antiseptiques AB et analgésiques Débridement chirurgical/ résection pour pallier l'infection et la douleur à long terme	Mesures stade 2 + débridement chirurgical /résection pour pallier l'infection persistante et la douleur	idem
Stade 3 : NE Os nécrosé NE, douleur, signes cliniques d'infection et symptômes stade 2NE et un ou plus : <ul style="list-style-type: none"> Evidence radio de l'extension os nécrosé au delà os alvéolaire Fracture pathologique Fistule extra-orale Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale Ostéolyse s'étendant au bord inf mand ou au plancher sinusien. 			Traitement analgésique et AB systémique Débridement chirurgical Résection chirurgicale et reconstruction dans les fractures pathologiques

NE: non exposé ; AB: antibiothérapie ; mand : mandibulaire ; inf : inférieur ; max : maxillaire ; post : postérieur ; BP = bisphosphonate ; BPIV = bisphosphonate par voie intraveineuse ; BPO = bisphosphonate par voie orale

1 Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques), Recommandations de Bonne Pratique, Société Française de Stomatologie, juillet 2013

2 Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67:2-12.

3 Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, Kumar S, Lytle J, Shi S, Le A. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. Oral Dis. 2012 Oct;18(7):625-632.

4 Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. J Am Dent Assoc Nov 1, 2011, vol.142, 11; 1243-1251.

4. LISTE DE RAPPEL DES MESURES A PRENDRE POUR REDUIRE LES RISQUES

Avant de prescrire du romosozumab :

- Vérifier que le patient n'a pas d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral car il s'agit d'une contre-indication.
- Effectuer une évaluation minutieuse du profil de risque cardiovasculaire.
 - Prendre en compte les facteurs de risque tels que présence d'une maladie vasculaire établie, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère et âge.
- Les taux sériques de calcium doivent être mesurés et l'hypocalcémie doit être corrigée avant d'administrer le romosozumab.
- Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement, le cas échéant.
- Les taux sériques de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse, ces patients présentant un risque accru de développer une hypocalcémie.
- Les facteurs de risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire doivent être pris en compte, à savoir :
 - Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.
 - Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse et dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
 - Cancer, comorbidités (par exemple anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
 - Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Les patients doivent avoir reçu la Carte d'alerte du patient et avoir lu la notice.

5. CARTE D'ALERTE DU PATIENT

Les patients ou, le cas échéant, leurs soignants doivent être éduqués au sujet des risques, en particulier le risque d'évènements cardiovasculaires et informés de l'importance de contacter un professionnel de santé s'ils présentent des signes et/ou des symptômes évocateurs.

Tous les patients à qui du romosozumab a été prescrit doivent recevoir la Carte d'alerte du patient. Cette carte aide les patients à se rappeler/reconnaître les signes et symptômes des principaux risques associés au traitement par romosozumab. Elle leur donne également des indications sur la marche à suivre s'ils présentent des signes et/ou des symptômes.

Les patients doivent être informés de l'importance de conserver la Carte d'alerte du patient sur eux en permanence et de la montrer à tout professionnel de santé qui serait amené à les prendre en charge.

Pour obtenir d'autres exemplaires de la Carte d'alerte du patient, ou si vous avez une question médicale et/ou pharmaceutique concernant Evenity®, vous pouvez contacter l'information médicale au 01 47 29 44 35 (7j/7 24h/24).

EVENTITY®
(romosozumab)
Carte d'alerte du patient
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Cette carte contient des informations importantes. Conservez-la sur vous pendant toute la durée de votre traitement par EVENTITY® et un mois après la dernière administration. Montrez-la à tout médecin ou tout autre professionnel de santé que vous consultez.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. Pour toute demande d'information concernant EVENTITY®, vous pouvez contacter l'information médicale au 01 47 29 44 35 (7j/7 24h/24).

Pour plus d'informations, consultez la notice dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

EA.21/0035 - Novembre 2022

COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT ?

DEUX INJECTIONS doivent être administrées pour **CHAQUE DOSE MENSUELLE** – l'une immédiatement après l'autre, dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Des informations détaillées sur la procédure à suivre pour les injections sont données dans les Instructions d'Utilisation au dos de la notice.

Les injections doivent être pratiquées par une personne dûment formée.

Écrivez la date à laquelle chaque dose mensuelle (deux injections) a été administrée.

Après la dernière dose, discutez avec votre médecin du traitement à prendre ensuite.

Dose mensuelle	Date des deux injections	Dose mensuelle	Date des deux injections
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

COORDONNÉES

Nom du médecin (qui a prescrit EVENTITY®) : _____

Numéro de téléphone du médecin : _____

Mon nom : _____

Mon numéro de téléphone : _____

Nom de la personne à contacter en cas d'urgence : _____

Numéro de téléphone de la personne à contacter en cas d'urgence : _____

INFORMATIONS IMPORTANTES DE SÉCURITÉ POUR LES PATIENTS ET LEURS SOIGNANTS

Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral (AVC)

Des cas de crise cardiaque et d'AVC ont été rapportés chez des patients recevant EVENTITY®.

N'utilisez jamais EVENTITY® si vous avez déjà présenté une crise cardiaque ou un AVC.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez les signes suivants :

- Difficultés à parler.
- Changements de la vision.
- Perte de l'équilibre.
- Faiblesse au visage, des bras ou des jambes.

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

Une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été rapportée dans de rares cas chez des patients recevant EVENTITY®. L'ONM est une maladie potentiellement grave pouvant se manifester par une plaie dans la bouche à travers laquelle l'os de la mâchoire est parfois visible.

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez des problèmes buccaux ou dentaires tels que :

- Dents mobiles.
- Douleur ou gonflement.
- Ulcères buccaux qui ne guérissent pas.
- Écoulement de pus.

Pour réduire le risque d'ONM, pendant le traitement, vous devez :

- Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et faire des bilans dentaires réguliers.
- Vous assurer que vos prothèses dentaires sont bien ajustées si vous en portez.
- Informez votre médecin de tout traitement dentaire ou de toute chirurgie dentaire prévue(e) (par exemple, extractions dentaires).
- Indiquer à votre dentiste que vous êtes traité par EVENTITY® avant tout traitement dentaire.

Saignement (hypocalcémie)

Montrez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :

- Étourdissements musculaires.
- Changements dans vos doigts, vos ongles ou vos orteils.
- Changements dans les niveaux de calcium et de vitamine D.
- Si vous prenez du calcium, prenez-le conformément aux recommandations.

RISQUE IMPORTANT

ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (AVC) IDENTIFIÉS.

Présente une contre-indication.

Présente un IDM ou un AVC.

RISQUE IMPORTANT

Présente une contre-indication.

Présente un IDM ou un AVC.

Il est possible de consulter les informations sur les principaux risques et leur gestion sur le site Internet de l'ANSM <https://ansm.sante.fr> ou www.romosozumab.com/peu. Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'EVENTITY®.

6. DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>.

Lors de la déclaration d'effets indésirables suspectés, veuillez fournir le plus d'informations possible, notamment les comorbidités, les antécédents médicaux, les médicaments concomitants ainsi que les heures et dates pertinentes.

Si vous avez une question médicale et/ou pharmaceutique concernant Evenity[®], vous pouvez contacter l'information médicale au 01 47 29 44 35 (7j/7 24h/24).

