



München, 03.09.2014

XGEVA® 120 mg (Denosumab)

Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Paul-Ehrlich-Institut über aktualisierte Informationen und Empfehlungen zur Minimierung der Risiken einer Kieferosteonekrose sowie einer Hypokalzämie während der Behandlung mit XGEVA® informieren.

Zusammenfassung:

Kieferosteonekrose

- Eine Kieferosteonekrose trat bei Patienten, die mit XGEVA® behandelt wurden, häufig auf.
- Vor Beginn der Behandlung mit XGEVA® wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen.
- Eine XGEVA®-Therapie sollte nicht begonnen werden bei Patienten mit bestehenden Zahn- und Kieferbefunden, die einen chirurgischen Eingriff erfordern oder bei Patienten, die sich noch nicht von einer Operation im Mundbereich erholt haben.
- Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung mit XGEVA® eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten.

Hypokalzämie

- Hypokalzämie $\geq$ Grad 3 trat bei Patienten, die mit XGEVA® behandelt wurden, häufig auf. Das Risiko erhöht sich mit einem steigenden Grad einer Nierenfunktionsstörung.
- Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der XGEVA®-Therapie korrigiert werden.
- Eine Ergänzung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten erforderlich, außer bei bestehender Hyperkalzämie.
- Eine Kontrolle der Calciumspiegel ist durchzuführen:
 - vor der ersten XGEVA®-Dosis,
 - innerhalb von 2 Wochen nach der ersten XGEVA®-Dosis,
 - wenn mutmaßliche Symptome einer Hypokalzämie auftreten.

- **Zusätzliche Kontrollen der Calciumspiegel während der Therapie sollten erwogen werden bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypokalzämie (z. B. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), oder sofern sie aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert sind.**
- **Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.**

Weitere Informationen

XGEVA® ist für die Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren indiziert.

Kieferosteonekrose (ONJ)

Bei einer Kieferosteonekrose wird der Kieferknochen nekrotisch, liegt frei und heilt nicht innerhalb von 8 Wochen ab. Die Ätiologie ist nicht eindeutig, es wird jedoch ein Zusammenhang mit der Hemmung des Knochenumbaus vermutet.

Zu den bekannten Risikofaktoren für ONJ gehören invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen, Zahnimplantate und Operationen im Mundbereich), schlechte Mundhygiene oder andere vorbestehende Zahnerkrankungen. Weitere Risikofaktoren für Kieferosteonekrose sind fortgeschrittene Krebserkrankungen, Infektionen, höheres Alter, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, Kortikosteroide, Angiogeneseinhibitoren, Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich), Rauchen und Vorbehandlung mit Bisphosphonaten. Während der Behandlung sollten Patienten invasive zahnärztliche Eingriffe, wenn möglich, vermeiden.

Eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung muss für jeden Patienten mit Risikofaktoren für ONJ vor Beginn der XGEVA®-Therapie erfolgen.

In klinischen Studien mit XGEVA® nahm die Inzidenz einer ONJ mit zunehmender Expositionsdauer zu. Die nach Patientenjahren adjustierte Gesamtinzidenz bestätigter ONJ lag bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres, bei 3,7 % im zweiten Jahr und danach bei 4,6 % pro Jahr. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ONJ oder Osteomyelitis im Kieferbereich, bestehendem Zahn- oder Kieferbefund, der eine Operation im Mundbereich erfordert, nicht verheilten operativen Zahn-/Mundeingriffen, oder jedwedem geplanten invasivem zahnärztlichen Eingriff waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Für Patienten, die während der Behandlung eine ONJ entwickeln, sollte der behandelnde Arzt in enger Zusammenarbeit mit einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise in der Behandlung von ONJ einen Behandlungsplan erstellen. Bis zum Rückgang des Zustandes und Abschwächung der dazu beitragenden Risikofaktoren sollte, falls möglich, eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen während der Behandlung mit XGEVA® zu berichten. Patienten sollten angeleitet werden, die Packungsbeilage bezüglich Informationen zu ONJ-Symptomen zu lesen.



Hypokalzämie

Denosumab hemmt den Knochenabbau durch Osteoklasten, dadurch wird die Freisetzung von Calcium aus dem Knochen in die Blutbahn verringert.

Schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) wurde bei Patienten berichtet, die mit XGEVA® behandelt wurden.

Während der klinischen Studien trat bei 3,1%, der mit XGEVA® behandelten Patienten schwere Hypokalzämie auf (korrigierter Calciumspiegel < 7 mg/dl oder < 1,75 mmol/l).

Die meisten Fälle schwerer symptomatischer Hypokalzämie traten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf. Das Risiko, während der XGEVA®-Behandlung eine Hypokalzämie zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad einer Nierenfunktionsstörung. In einer klinischen Studie bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung entwickelten 19 % der Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und 63 % der dialysepflichtigen Patienten eine Hypokalzämie trotz Calciumergänzung. Die Gesamtinzidenz einer klinisch signifikanten Hypokalzämie lag bei 9 %.

Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten. Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderter mentaler Status (einschließlich Koma) ein. Symptome von Hypokalzämie, beobachtet in klinischen Studien, schlossen Parästhesien oder Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

AMGEN GmbH
Abteilung für Arzneimittelsicherheit
Hanauer Straße 1
80992 München

Fax: 0800-26436-51
Tel.: 0800-26436-58
E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

Alternativ können Verdachtsfälle auch telefonisch, per Fax oder E-Mail an das Paul-Ehrlich-Institut (Tel.: 06103/77-1011, Fax: 06103/77-1263, E-Mail: Pharmakovigilanz1@pei.de) oder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Tel.: 030/400 456 500, Fax: 030/400 456 555, E-Mail: phv@akdae.de) berichtet werden.

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit des Produkts benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der AMGEN GmbH oder telefonisch an Tel.: 0800-26436-44.

Mit freundlichen Grüßen
AMGEN GmbH

ppa. 

Prof. Dr. med. Matthias Schieker
Medizinischer Direktor

i.V.


Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anlage:
Auszüge aus der Fachinformation

Anhang

Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen fügen wir im Folgenden die geänderten Passagen der Fachinformation von XGEVA® (Denosumab) im Auszug bei. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für XGEVA® (Denosumab) für „Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren.“

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Hypokalzämie

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der XGEVA-Therapie korrigiert werden. Während der XGEVA-Therapie kann Hypokalzämie zu jeder Zeit auftreten. Eine Kontrolle der Calciumspiegel ist (1.) vor der XGEVA-Anfangsdosis, (2.) innerhalb von 2 Wochen nach der Anfangsdosis, (3.) wenn verdächtige Symptome einer Hypokalzämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich Symptome), durchzuführen. Zusätzliche Kontrollen der Calciumspiegel während der Therapie sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypokalzämie erwogen werden, oder sofern sie aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert sind.

Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten. Wenn unter der XGEVA-Therapie eine Hypokalzämie auftritt, können eine zusätzliche Calciumergänzung sowie zusätzliche Kontrollen erforderlich werden.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, sie können jedoch auch später auftreten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Das Risiko, eine Hypokalzämie und einen begleitenden Parathormon-Anstieg zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Eine regelmäßige Kontrolle der Calciumspiegel ist bei diesen Patienten besonders wichtig.

Kieferosteonekrose

Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw = ONJ) trat häufig bei Patienten auf, die mit XGEVA behandelt wurden. In klinischen Studien war die Inzidenz einer ONJ bei längerer Expositionsdauer höher (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den bekannten Risikofaktoren für ONJ gehören invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen, Zahnimplantate und Operationen im Mundbereich), schlechte Mundhygiene oder andere vorbestehende Zahnerkrankungen, fortgeschrittene Krebserkrankungen, Infektionen, höheres Alter, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, Kortikosteroide, Angiogeneseinhibitoren, Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich), Rauchen und Vorbehandlung mit Bisphosphonaten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung muss für jeden Patienten mit Risikofaktoren für ONJ vor Beginn der XGEVA-Therapie erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit XGEVA wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen. Eine XGEVA-Therapie sollte nicht bei Patienten mit bestehenden Zahn- und Kieferbefunden, die einen chirurgischen Eingriff erfordern oder bei Patienten, die sich noch nicht von einer Operation im Mundbereich erholt haben, begonnen werden.

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen während der Behandlung mit XGEVA zu berichten. Patienten sollten angeleitet werden, die Packungsbeilage bezüglich Informationen zu ONJ-Symptomen zu lesen.

Während der Behandlung sollten Patienten invasive zahnärztliche Eingriffe, wenn möglich, vermeiden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit XGEVA eine ONJ entwickeln, könnten zahnärztliche Eingriffe den Zustand verschlechtern. Der Behandlungsplan einzelner Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Erfahrung mit ONJ entwickelt werden. Bis zum Rückgang des Zustandes und Abschwächung der dazu beitragenden Risikofaktoren sollte, falls möglich, eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

[..]

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hypokalzämie

In drei aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall wurde bei 9,6 % der mit XGEVA und bei 5,0 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten über Hypokalzämie berichtet.

Ein Absinken der Serumcalciumspiegel Grad 3 trat bei 2,5 % der mit XGEVA und 1,2 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf. Ein Absinken der Serumcalciumspiegel Grad 4 trat bei 0,6 % der mit XGEVA und 0,2 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet, wobei die Mehrzahl der Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderter mentaler Status (einschließlich Koma) ein (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien schlossen die Symptome einer Hypokalzämie Parästhesien oder Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

Kieferosteonekrose

Patienten mit einer Vorgeschichte einer ONJ oder Osteomyelitis im Kieferbereich, bestehendem Zahn- oder Kieferbefund, der eine Operation im Mundbereich erfordert, nicht verheilten operativen Zahn-/Mundeingriffen, oder jedwedem geplanten invasivem zahnärztlichen Eingriff waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

In der primären Behandlungsphase von drei aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall wurde ONJ bei 1,8 % der mit XGEVA (mediane Expositionsdauer von 12 Monaten; Bereich 0,1 - 40,5) und 1,3 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten bestätigt. Die klinischen Charakteristika dieser Fälle waren in den Behandlungsgruppen ähnlich. Unter den Patienten mit bestätigter ONJ hatten die meisten (81 % in beiden Behandlungsgruppen) eine Vorgeschichte von Zahnextraktion, schlechter Mundhygiene und/oder dem Einsatz von Zahnersatz. Außerdem erhielten oder hatten die meisten Patienten Chemotherapie erhalten.

Die Studien bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom schlossen eine verlängerte Behandlungsphase mit XGEVA ein (mediane Gesamtexpositionsdauer von 14,9 Monaten; Bereich 0,1 - 67,2). Eine ONJ wurde bei 6,9 % der Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom während der verlängerten Behandlungsphase bestätigt.

Die nach Patientenjahren adjustierte Gesamtinzidenz bestätigter ONJ lag bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres, bei 3,7 % im zweiten Jahr und danach bei 4,6 % pro Jahr. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ONJ betrug 20,6 Monate (Bereich: 4 - 53).

[..]

Andere spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten lag ein höheres Risiko vor, eine Hypokalzämie zu entwickeln, wenn keine begleitende Calcium-Ergänzung erfolgte. Das Risiko, eine Hypokalzämie während der XGEVA-Behandlung zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. In einer klinischen Studie bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung entwickelten 19 % der Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und 63 % der dialysepflichtigen Patienten eine Hypokalzämie trotz Calciumergänzung. Die Gesamtinzidenz einer klinisch signifikanten Hypokalzämie lag bei 9 %.

[..]