

**CAVE!****Informační dopis pro zdravotnické pracovníky**

2.9.2014

**Denosumab 60mg (PROLIA®): aktualizované informace k minimalizaci rizika osteonekrózy čelisti a hypokalcemie**

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,  
Amgen Europe B.V. ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou, by vás rád informoval o aktualizovaných informacích a doporučeních ke snížení rizika osteonekrózy čelisti (ONJ) a hypokalcemie během léčby přípravkem Prolia.

**Shrnutí problematiky****Osteonekróza čelisti**

- Lékaři by měli posoudit rizikové faktory ONJ u všech pacientů před léčbou přípravkem Prolia.
- Pacienti se souběžnými rizikovými faktory by měli před zahájením léčby podstoupit preventivní zubní prohlídku a v případě potřeby i přiměřené zubní ošetření.
- Pacientům je třeba doporučit, aby dbali na dobrou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby přípravkem Prolia ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky.

**Hypokalcemie**

- Hypokalcemie je identifikované riziko u pacientů léčených přípravkem Prolia, které narůstá se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin
- Již existující hypokalcemii je nutné upravit před zahájením léčby přípravkem Prolia
- Adekvátní příjem vápníku a vitamínu D je důležitý u všech pacientů, obzvláště u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin
- Monitorování hladin vápníku má být provedeno:
  - před každou dávkou přípravku Prolia
  - u pacientů predisponovaných k hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce (např. pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu <30 ml/min)
  - při výskytu příznaků hypokalcemie nebo z jiného důvodu na základě klinického stavu pacienta
- Požádejte pacienty, aby hlásili příznaky hypokalcemie

**Další informace a následná doporučení****Osteonekróza čelisti**

ONJ je stav, kdy čelistní kost zněkrotizuje, je obnažená a nezhojí se do 8 týdnů. Etiologie ONJ je nejasná, ale může být spojena s inhibicí kostní remodelace.

V klinických studiích a v postmarketingovém sledování byla ONJ hlášena vzácně u pacientů dostávajících přípravek Prolia (denosumab v dávce 60 mg každých 6 měsíců k léčbě osteoporózy). ONJ byla hlášena často u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním, kteří byli léčeni denosumabem v dávce 120 mg, podávané jednou za měsíc.

Mezi známé rizikové faktory ONJ patří předchozí léčba bisfosfonáty, vyšší věk, špatná hygiena dutiny ústní, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů, zubní implantáty, chirurgické zákroky v dutině ústní) a přidružená onemocnění (např. preexistující dentální onemocnění, anémie, koagulopatie, infekce), kouření, zhoubný nádor s kostními lézemi a konkomitantní léčba (např. chemoterapie, antiangiogenní léčba biologickými léčivými přípravky, podávání kortikoidů, radioterapie hlavy a krku).

Bankovní spojení: Citibank  
Číslo účtu: 2042700100/2600  
IČO: 27117804  
DIČ: CZ 27117804  
Společnost zapsána v obchodním rejstříku  
vedeném u Městského soudu v Praze, oddíl C,  
vložka 97583

Po dobu léčby by pacienti s rizikovými faktory, pokud možno, neměli podstupovat invazivní zubní zákroky. U jednotlivých pacientů, u kterých se při léčbě přípravkem Prolia vyvine ONJ, má být vytvořen plán léčby za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby až do doléčení ONJ a případného zmírnění rizikových faktorů.

#### **Hypokalcemie zahrnující závažné symptomatické případy**

Denosumab inhibuje osteoklastickou resorpci kosti, a tím snižuje uvolňování vápníku z kosti do krevního řečiště.

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou nebyly hlášeny žádné případy závažné symptomatické hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byly případy závažné symptomatické hypokalcemie hlášeny vzácně. Ve většině těchto případů byla popsána porucha funkce ledvin a došlo k nim během prvních týdnů po zahájení léčby, mohou se však vyskytnout i později.

Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu. Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestézie nebo ztuhlé svaly, záškuby, spazmy a svalové křeče. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky svědčící o hypokalcemii.

Prolia je indikována k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Prolia je také indikována k léčbě úbytku kostní hmoty vzniklé následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia snižuje riziko zlomenin obratlů.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz), fax: 272 185 222.

Denosumab je biologická léčivá látka proto, pokud možno, při hlášení uvádějte kromě názvu léčivého přípravku i číslo šarže.

#### **Kontakt**

**Pokud budete mít jakékoli dotazy nebo budete potřebovat další informace týkající se použití přípravku Prolia, kontaktujte, prosím, zástupce společnosti Amgen s.r.o. - MUDr. Jana Lupínková, oddělení lékařských informací, na tel. 221 773 500.**

S pozdravem,

Mgr. Iva Kosatíková  
Oddělení farmakovigilance  
Amgen s.r.o.  
Tel. 221 773 500  
Email: [eu-cz-safety@amgen.com](mailto:eu-cz-safety@amgen.com)

Příloha:

#### Aktualizace Souhrnu informací o přípravku – Prolia

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[.....]

##### Hypokalcemie

Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitamínu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoliv pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8) mají se změřit hladiny vápníku. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (viz bod 4.8), většina případů se vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, může se však vyskytnout i později.

[.....]

##### Osteonekróza čelistí

V klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh, kdy byl každých 6 měsíců pacientům s osteoporózou podáván denosumab v dávce 60 mg, byla ONJ hlášena vzácně.

Výskyt ONJ byl hlášen často u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním, kteří byli v rámci klinického hodnocení léčeni denosumabem v dávce 120 mg, podávané jednou za měsíc.

Mezi známé rizikové faktory ONJ patří předchozí léčba bisfosfonáty, vyšší věk, špatná hygiena dutiny ústní, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů, zubní implantáty, chirurgické zákroky v dutině ústní) a přidružená onemocnění (např. preexistující dentální onemocnění, anémie, koagulopatie, infekce), kouření, zhoubný nádor s kostními lézemi, konkomitantní (souběžná) léčba (např. chemoterapie, antiangiogenní léčba biologickými léčivými přípravky, podávání kortikoidů, radioterapie hlavy a krku).

Před zahájením léčby je důležité u pacientů zhodnotit rizikové faktory ONJ. Před léčbou přípravkem Prolia by pacienti se souběžnými rizikovými faktory měli podstoupit preventivní zubní prohlídku.

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na dobrou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby přípravkem Prolia ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky.

Po dobu léčby by pacienti, pokud to bude možné, neměli podstupovat invazivní zubní zákroky.

U pacientů, u kterých se při léčbě přípravkem Prolia rozvine ONJ, může po dentálním chirurgickém zákroku dojít k exacerbaci tohoto onemocnění. Má se vytvořit plán léčby jednotlivých pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

[.....]

##### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního nárůstu hladin paratyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je obzvláště důležitý adekvátní přísun vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku, viz výše.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

[.....]

##### Popis vybraných nežádoucích účinků

[.....]

##### *Hypokalcemie*

Po uvedení přípravku na trh byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie dostávajících Prolii vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestézie nebo ztuhlé svaly, záškuby, spazmy a svalové křeče.