

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

2.9.2014

**Denosumab 120mg (XGEVA): 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 XGEVA.

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

- ONJ je častý nežádoucí účinek u pacientů léčených přípravkem XGEVA.
- Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je doporučeno podstoupit preventivní zubní prohlídku a v případě potřeby i přiměřené zubní ošetření.
- Podání přípravku XGEVA nezahajujte u pacientů s akutním onemocněním zubů nebo čelisti, ani u pacientů, kteří se nezotavili po chirurgickém zákroku v ústech.
- Pacientům je třeba doporučit, aby dbali na dobrou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby přípravkem XGEVA ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky

**Hypokalcemie**

- Hypokalcemie  $\geq$  stupeň 3 je častý nežádoucí účinek přípravku XGEVA. Riziko narůstá se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin.
- Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit již existující hypokalcemii.
- Příjem vápníku a vitamínu D je důležitý u všech pacientů, kteří nemají hyperkalcemii.
- Monitorování hladin vápníku má být provedeno:
  - před úvodní dávkou přípravku XGEVA
  - do dvou týdnů po úvodní dávce
  - při podezření na výskyt příznaků hypokalcemie
- U pacientů s rizikovými faktory hypokalcemie (např. pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, clearance kreatininu  $<30$  ml/min) nebo z jiného důvodu na základě klinického stavu pacienta zvažte během léčby častější monitorování hladin vápníku.
- Požádejte pacienty, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

**Další informace a následná doporučení**

XGEVA je indikována k prevenci kostních příhod (patologické fraktury, mišni komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí.

**Osteonekróza čelisti**

ONJ je stav, kdy kost čelistní znekrotizuje, zůstává obnažená a nezhojí se do 8 týdnů. Etiologie ONJ je nejasná, ale může souviset s inhibicí kostní remodelace.

Mezi známé rizikové faktory ONJ patří invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů, zubní implantáty, chirurgické zákroky v dutině ústní), špatná hygiena dutiny ústní nebo preexistující dentální onemocnění. Dalšími rizikovými faktory ONJ jsou pokročilá malignita, infekce, vyšší věk, konkomitantní léčba (např. chemoterapie, podávání kortikoidů, inhibitorů angiogeneze, radioterapie hlavy a krku), kouření a předchozí léčba bisfosfonáty. Po dobu léčby by pacienti, pokud možno, neměli podstupovat invazivní zubní zákroky.

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

U pacientů s rizikovými faktory ONJ je důležité před zahájením léčby přípravkem XGEVA individuálně zvážit poměr přínosů a rizik..

V klinických studiích s přípravkem XGEVA byl výskyt ONJ vyšší při delší době expozice. Incidence potvrzených případů ONJ adjustovaná na počet pacientů/rok byla po dobu prvního roku léčby 1,1%, v druhém roce 3,7 % a poté 4,6% ročně. Pacienti s předchozí anamnézou ONJ nebo osteomyelitidy čelisti, s aktivním onemocněním zubů nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok v ústech, s nezhojeným zubním nebo ústním chirurgickým zákrokem nebo s jakýmkoliv plánovaným invazivním stomatologickým zákrokem nebyli zařazeni do klinických studií

Plán léčby jednotlivých pacientů, u kterých se při léčbě přípravkem XGEVA vyvine ONJ, má být vytvořen 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 přispívajících rizikových faktorů.

Pacientům je třeba doporučit, aby dbali na dobrou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby přípravkem XGEVA ihned hlásili výskyt jakýchkoli symptomů v dutině ústní jako je kývání zubů, bolest nebo otoky. Rovněž je třeba pacienty informovat, aby si informace o příznacích ONJ přečetli v Příbalové informaci.

### Hypokalcemie

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

U pacientů léčených přípravkem XGEVA byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů).

V klinických studiích se u 3,1 % pacientů léčených přípravkem XGEVA vyskytla závažná hypokalcemie (korigovaná koncentrace sérového vápníku < 7 mg/dl nebo < 1,75 mmol/l)

Většina případů závažné symptomatické hypokalcemie se vyskytla během prvních týdnů léčby. Riziko vzniku hypokalcemie během léčby přípravkem XGEVA narůstá se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se u 19 % pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u 63 % pacientů na dialýze vyvinula hypokalcemie i přes suplementaci vápníkem. Celková incidence klinicky významné hypokalcemie byla 9 %.

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

### 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.

▼ „Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování“. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

### Kontakt

Pokud budete mít jakékoli dotazy nebo budete potřebovat další informace týkající se použití přípravku XGEVA, kontaktujte prosím zástupce společnosti Amgen s.r.o. -

MUDr. Jana Lupinková, 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)

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

Příloha:

## Aktualizace Souhrnu informací o přípravku – Xgeva

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[.....]

#### Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hypokalcemie se může objevit kdykoliv při léčbě přípravkem XGEVA. Hladina vápníku se má monitorovat (i) před úvodní dávkou přípravku XGEVA, (ii) do dvou týdnů po úvodní dávce, (iii) při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8). Další sledování hladiny vápníku má být zvaženo po dobu léčby u pacientů s rizikovými faktory pro hypokalcemii nebo, není-li uvedeno jinak, na základě klinického stavu pacienta.

Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Pokud dojde při léčbě přípravkem XGEVA k hypokalcemii, může být nezbytná suplementace vápníkem a další monitorování.

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

#### 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 obzvlášť důležité pravidelné sledování hladiny vápníku.

#### Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti (*osteonecrosis of the jaw, ONJ*) se vyskytla často u pacientů léčených přípravkem XGEVA. Výskyt ONJ v klinických studiích se zvyšoval s prodlužující se dobou expozice léku (viz bod 4.8).

Mezi známé rizikové faktory ONJ patří invazivní stomatologický zákrok (např. extrakce zubu, zubní implantáty, operace v ústní dutině), špatná hygiena dutiny ústní nebo jiné preexistující onemocnění chrupu, pokročilé maligní onemocnění, infekce, vyšší věk, konkomitantní (souběžná) léčba (např. chemoterapie, podávání kortikosteroidů či inhibitorů angiogeneze, radioterapie v oblasti hlavy a krku), kouření a předchozí léčba bisfosfonáty. Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je důležité u pacientů s rizikovými faktory ONJ zhodnotit individuálně přínosy a rizika.

Před léčbou přípravkem XGEVA, se pacientům doporučí preventivní zubní prohlídka a stomatologické ošetření. Přípravek XGEVA se nemá začít podávat pacientům s akutním onemocněním zubů nebo čelisti, které si vyžaduje chirurgický zákrok, ani pacientům, kteří se ještě nezotavili po chirurgickém zákroku v ústech.

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na dobrou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby přípravkem XGEVA ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky. Pacientům je třeba doporučit, aby si o příznacích ONJ přečetli v Příbalové informaci.

Po dobu léčby by pacienti, pokud možno, neměli podstupovat invazivní stomatologické zákroky. U pacientů, u kterých se při léčbě přípravkem XGEVA 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 přerušování léčby až do ustupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

### 4.8 Nežádoucí účinky

[.....]

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

[.....]

#### Hypokalcemie

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů), z toho se většina případů vyskytla během prvních týdnů léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (včetně kómatu) (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích zahrnovaly parestézie nebo ztuhlé svaly, záškuby, spazmy a svalové křeče.

#### *Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ)*

Pacienti s předchozí anamnézou ONJ nebo osteomyelitidy čelisti, s aktivním onemocněním zubů nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok v ústech, s nezhojeným zubním nebo ústním chirurgickým zákrokem nebo s jakýmkoliv plánovaným invazivním stomatologickým zákrokem byli vyřazeni z klinických studií.

[.....]

ONJ byla potvrzena u 6,9 % pacientů s karcinomem prsu a s karcinomem prostaty během fáze prodloužení léčby.

Celkový výskyt potvrzené ONJ upravený na pacientorok byl po dobu prvního roku léčby 1,1 %, v druhém roce 3,7 % a poté 4,6 % ročně. Střední čas do výskytu ONJ byl 20,6 měsíců (rozmezí: 4 – 53).

#### Jiné zvláštní skupiny pacientů

[.....]

#### *Porucha funkce ledvin*

V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min nebo dialyzovaní) existuje vyšší riziko vzniku hypokalcemie při chybějící suplementaci vápníkem. Riziko vzniku hypokalcemie během léčby přípravkem XGEVA je vyšší se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se u 19 % pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u 63 % pacientů na dialýze vyvinula hypokalcemie i přes suplementaci vápníkem. Celková incidence klinicky významné hypokalcemie byla 9 %.

U pacientů léčených přípravkem XGEVA se závažnou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze bylo rovněž pozorováno průvodní zvýšení hladin paratyroidního hormonu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je obzvláště důležité monitorování hladin vápníku a adekvátní přísun vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4).