



2. september 2014

Denosumab 120 mg (XGEVA): Opdatering af information for at minimere risikoen for osteonekrose i kæben og hypokalcæmi

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur vil Amgen AB og Sundhedsstyrelsen hermed informere Dem om de opdaterede informationer og anbefalinger, der skal minimere risikoen for osteonekrose i kæben (ONJ) og hypokalcæmi ved behandling med XGEVA.

Resumé

Osteonekrose i kæben

- ONJ er en almindelig bivirkning hos patienter, der behandles med XGEVA.
- En tandundersøgelse med relevant forebyggende tandbehandling anbefales, inden behandling med XGEVA iværksættes.
- Behandling med XGEVA bør ikke påbegyndes hos patienter med en aktiv tand- eller kæbelidelse, hvor operation er påkrævet, eller til patienter, der ikke er restitueret efter mundkirurgi.
- Patienter, der får XGEVA, skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser, og til straks at fortælle lægen og tandlægen om eventuelle mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse under behandling med XGEVA.

Hypokalcæmi

- Hypokalcæmi $\geq$ grad 3 er en almindelig bivirkning af XGEVA. Risikoen stiger i takt med graden af nedsat nyrefunktion.
- Eksisterende hypokalcæmi skal være korrigeret inden iværksættelse af behandling med XGEVA.
- Tilskud af calcium og vitamin D er påkrævet for alle patienter, medmindre patienten har hyperkalcæmi.
- Calciumniveauerne skal monitoreres:
 - inden den første dosis af XGEVA
 - inden for 2 uger efter den første dosis
 - hvis der opstår mistanke om symptomer på hypokalcæmi
- Hyppigere monitorering af calciumniveauerne bør overvejes under behandlingen for patienter med risikofaktorer for hypokalcæmi (fx patienter med svært nedsat nyrefunktion, kreatininclearance < 30 ml/min), eller hvis det af andre grunde er indiceret på baggrund af patientens kliniske tilstand.
- Patienterne skal anmodes om at kontakte lægen ved symptomer på hypokalcæmi.

Yderligere oplysninger

XGEVA er indiceret til forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, strålingbehandling af knogler, rygmarvskompression eller operation af knoglevæv) hos voksne med knoglemetastaser fra solide tumorer.

Osteonekrose i kæben

ONJ er en tilstand, hvor kæbebenet bliver nekrotisk, eksponeret og ikke opheler inden for 8 uger. Ætiologien bag ONJ er ikke fuldstændig kendt, men er muligvis relateret til hæmning af knogle-remodellering.

Kendte risikofaktorer for ONJ omfatter invasive tandbehandlinger (fx tandudtrækning, tandimplantater, oral kirurgi), dårlig mundhygiejne eller anden eksisterende tandsygdom. Andre risikofaktorer for ONJ er fremskredne maligniteter, infektioner, høj alder, andre samtidige behandlinger (fx kemoterapi, kortikosteroider, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hoved og hals), rygning og tidligere behandling med bisfosfonater. Alle patienter bør om muligt undgå invasive tandbehandlinger, mens de er i behandling med XGEVA.

For patienter med risikofaktorer for ONJ bør man foretage en individuel afvejning af fordele og ulemper, inden man iværksætter behandling med XGEVA.

I kliniske forsøg med XGEVA var incidensen af ONJ højere, jo længere eksponeringen varede. Incidensen af bekræftet ONJ per patientår var 1,1% i det første behandlingsår, 3,7% i det andet år og derefter 4,6% pr. år. Patienter, der tidligere havde haft ONJ eller osteomyelitis i kæben, aktiv tand- eller kæbelidelse, hvor mundkirurgi var påkrævet, havde ikke-ophelet tand-/mundkirurgi eller planlagt invasiv tandprocedure var udelukket fra de kliniske forsøg.

Hos patienter, der udvikler ONJ under behandling med XGEVA, bør lægen udarbejde en behandlingsplan i tæt samarbejde med en tandlæge eller tandkirurg med ekspertise inden for ONJ, og man bør overveje midlertidigt at afbryde behandlingen, indtil tilstanden forsvinder, og medvirkende risikofaktorer om muligt er minimeret.

Patienterne skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser og til straks at fortælle læge og tandlæge om eventuelle mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse mens de får behandling med XGEVA. Patienterne skal desuden rådes til at læse indlægssedlen for at få information om symptomerne på ONJ.

Hypokalcæmi

Denosumab hæmmer osteoklasters knogleresorptionen og nedsætter derved frigivelsen af calcium fra knogler til blodbanen.

Der er indberettet alvorlig, symptomatisk hypokalcæmi (herunder dødelige tilfælde) hos patienter, der fik behandling med XGEVA.

I kliniske forsøg opstod der alvorlig hypokalcæmi (korrigeret serumcalcium < 7 mg/dl eller < 1,75 mmol/l) hos 3,1% af de patienter, der fik behandling med XGEVA.

De fleste tilfælde af alvorlig, symptomatisk hypokalcæmi er opstået i de første uger efter behandlingsstart. Risikoen for at udvikle hypokalcæmi stiger i takt med graden af nedsat nyrefunktion. I et klinisk studie med patienter uden fremskreden cancer fik 19% af patienterne med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og 63% af patienterne, der var i dialyse, hypokalcæmi på trods af tilskud af calcium. Den samlede forekomst af klinisk signifikant hypokalcæmi var 9%.

Patienterne skal opfordres til at fortælle lægen om symptomer, der kan være tegn på hypokalcæmi. Eksempler på symptomer på alvorlig hypokalcæmi har været forlængelse af QT-intervallet, tetani, krampeanfald og ændret mental status (herunder coma). Symptomerne på hypokalcæmi i kliniske studier har omfattet paræstesier eller muskelstivhed, muskelspjæt, spasmer og muskelkramper.

Produktresuméet og indlægssedlen for XGEVA (denosumab) er blevet opdateret, så de afspejler de nye sikkerhedsoplysninger (se www.ema.europa.eu).

Anmodning om indberetning

Mistænkte bivirkninger bør indberettes i henhold til de nationale retningslinier til Sundhedsstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk eller telefon 4488 9757, eller alternativt til Amgen Europe B.V. ved at kontakte Amgen Denmark på telefonnummer +45 39 61 75 00 eller via email: nordic.baltic.drugsafety@amgen.com.

Kontaktoplysninger

Hvis De har spørgsmål eller ønsker yderligere information om anvendelsen af XGEVA, bedes De kontakte Amgens afdeling for medicinsk information på telefonnummer +45 39 61 75 00 eller via email: medinfonb@amgen.com.

Med venlig hilsen



Klaus Gregaard Madsen
Medical Director
Amgen AB