

Warszawa, dn. 21.08.2014 r.

**Denosumab 120 mg (XGEVA®): Aktualizacja druków informacyjnych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy i hipokalcemii.**

Szanowna Pani Doktor,  
Szanowny Panie Doktorze,

Firma Amgen wraz z Europejską Agencją Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragnie poinformować Państwa o aktualizacji druków informacyjnych i zaleceniach dotyczących zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) i hipokalcemii podczas leczenia produktem XGEVA®.

***Podsumowanie***

**Martwica kości szczęki lub żuchwy**

- **Martwica kości szczęki lub żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) jest częstym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem XGEVA®.**
- **Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA® zalecane jest przeprowadzenie badania stomatologicznego oraz właściwych zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej.**
- **Nie należy rozpoczynać stosowania produktu XGEVA® u pacjentów z aktywnymi zmianami w obrębie jamy ustnej lub szczęki/żuchwy wymagającymi leczenia chirurgicznego lub u pacjentów, którzy nie wyzdrowieli całkowicie po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej.**
- **Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem XGEVA® należy utrzymywać właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk. Pacjenci powinni zapoznać się z informacjami dotyczącymi objawów ONJ zawartymi w ulotce informacyjnej dla pacjenta.**

**Hipokalcemia**

- **Hipokalcemia stopnia  $\geq 3$  jest częstym działaniem niepożądanym produktu XGEVA®. Ryzyko rozwoju hipokalcemii zwiększa się wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności nerek.**
- **Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA® konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii.**
- **Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać suplementację wapnia i witaminy D, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia.**

- **Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić:**
  - przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA<sup>®</sup>
  - w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki
  - jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię
- **Częstsze kontrolowanie stężenia wapnia należy rozważyć podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii (np. u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub jeśli jest to wskazane w oparciu o stan kliniczny pacjenta.**
- **Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię.**

### *Dalsze informacje*

Produkt leczniczy XGEVA<sup>®</sup> jest stosowany w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.

### **Martwica kości szczęki lub żuchwy**

ONJ jest schorzeniem, w którym kość szczęki lub żuchwy ulega martwicy, jest odsłonięta i nie goi się w ciągu 8 tygodni. Etiologia ONJ jest nieznana, ale może być związana z hamowaniem przebudowy kości.

Znane czynniki ryzyka ONJ obejmują m.in. inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zęba, wszczepianie implantów stomatologicznych, zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej), nieodpowiednią higienę jamy ustnej lub inne występujące wcześniej choroby stomatologiczne. Inne czynniki ryzyka wystąpienia ONJ to zaawansowany proces nowotworowy, zakażenia, podeszły wiek, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapia, kortykosteroidy, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi), palenie tytoniu i wcześniejsze leczenie bisfosfonianami. Podczas leczenia pacjenci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA<sup>®</sup> należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u każdego pacjenta z czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ.

W badaniach klinicznych z produktem XGEVA<sup>®</sup>, ONJ występowała częściej przy dłuższej ekspozycji na produkt. Skorygowana o pacjento-lata całkowita częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, 3,7% w drugim roku leczenia, a następnie 4,6% rocznie. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z ONJ lub zapaleniem kości i szpiku w obrębie szczęki/żuchwy w wywiadzie, aktywną chorobą zębów lub szczęki/żuchwy wymagającą zabiegu chirurgicznego, pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych zębów lub jamy ustnej, u których nie doszło jeszcze do wygojenia ran i pacjentów, u których planowany był inwazyjny zabieg stomatologiczny.

Plan leczenia każdego pacjenta, u którego wystąpi ONJ powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu XGEVA<sup>®</sup> do czasu wyleczenia i jeśli to możliwe, ograniczenia czynników ryzyka.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów, aby podczas leczenia produktem XGEVA® dbali o właściwą higienę jamy ustnej, mieli wykonywane rutynowe przeglądy stomatologiczne oraz niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk. Pacjenci powinni zapoznać się z informacjami dotyczącymi objawów ONJ zawartymi w ulotce informacyjnej dla pacjenta.

## **Hipokalcemia**

Denosumab hamuje resorpcję kości przez osteoklasty, zmniejszając w ten sposób uwalnianie wapnia z kości do krwiobiegu.

U pacjentów leczonych produktem XGEVA® zgłaszano ciężką, objawową hipokalcemię (w tym przypadki zakończone zgonem).

Podczas badań klinicznych, ciężka hipokalcemia (stężenie wapnia skorygowanego < 7 mg/dl lub 1,75 mmol/l) wystąpiło u 3,1% pacjentów leczonych produktem XGEVA®.

Większość przypadków ciężkiej, objawowej hipokalcemii występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia. Ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas leczenia produktem XGEVA® jest tym większe, im wyższy jest stopień zaburzeń czynności nerek. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, u 19% pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u 63% pacjentów dializowanych wystąpiła hipokalcemia pomimo suplementacji wapnia. Całkowita częstość występowania klinicznie istotnej hipokalcemii wyniosła 9%.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należy wydłużenie odstępu QT, tężyczka, drgawki i zmiany stanu psychicznego (w tym śpiączka). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

## **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego należy zgłaszać do:  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: +48 22 49 21 301  
Faks: +48 22 49 21 309

**lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce:**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50  
02-672 Warszawa  
Tel.: 22 581 30 00  
Faks: 22 581 30 05  
Adres e-mail: [eu-pl-safety@amgen.com](mailto:eu-pl-safety@amgen.com)

W razie jakichkolwiek pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji o stosowaniu produktu leczniczego XGEVA<sup>®</sup>, prosimy o kontakt z Działem Informacji Medycznej:

Agnieszka Roguska  
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50  
02-672 Warszawa  
Tel: 22 581 30 00 lub 22 581 30 89  
Adres e-mail: [medinfo-pol@amgen.com](mailto:medinfo-pol@amgen.com)

Z wyrazami szacunku  
DYREKTOR DS. REJESTRACJI  
I BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW  
*Ścisłowska Dengus*  
mgr farm. Iwona Ścisłowska-Dengus