



AMGEN

München, 03.09.2014

Prolia® 60 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 Prolia® informieren.

Zusammenfassung des Sachverhaltes:

Kieferosteonekrose

- **Ärzte sollten bei allen Patienten, vor einem Behandlungsbeginn mit Prolia®, mögliche Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen evaluieren.**
- **Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren wird eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen.**
- **Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung mit Prolia® eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen, und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie z. B. bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten.**

Hypokalzämie

- **Hypokalzämie ist ein bekanntes Risiko für Patienten bei Behandlung mit Prolia®, welches sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung erhöht.**
- **Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor dem Beginn der Therapie mit Prolia® korrigiert werden.**
- **Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig, und ist vor allem wichtig bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.**



- **Eine Kontrolle der Calciumspiegel sollte erfolgen:**
 - **vor jeder Anwendung von Prolia®.**
 - **innerhalb von zwei Wochen nach der initialen Dosis bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie (z. B. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung, Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).**
 - **wenn mutmaßliche Symptome einer Hypokalzämie auftreten oder sofern aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert.**
- **Fordern Sie Ihre Patienten dazu auf, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.**

Weitere Informationen:

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.

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde nach der Gabe von Prolia® (Denosumab in der Dosierung 60 mg alle 6 Monate bei Osteoporose) selten über ONJ berichtet. Über ONJ wurde häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, die mit einer monatlichen Gabe von 120 mg Denosumab behandelt wurden, berichtet.

Zu den bekannten Risikofaktoren für ONJ gehören eine Vorbehandlung mit Bisphosphonaten, höheres Alter, schlechte Mundhygiene, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen, Zahnimplantate und Operationen im Mundraum) und Begleiterkrankungen (z. B. vorbestehende Zahnerkrankung, Anämie, Koagulopathie, Infektion), Rauchen, eine Krebsdiagnose mit Knochenläsionen, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, antiangiogenetische Biologika, Kortikosteroide, Radiotherapie im Kopf-Halsbereich).

Während der Behandlung sollten Patienten mit Risikofaktoren invasive zahnärztliche Eingriffe, wenn möglich, vermeiden. Für Patienten, die während der Behandlung mit Prolia® eine ONJ entwickeln, sollten die Ärzte in enger Zusammenarbeit mit einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise in der Behandlung von ONJ einen Behandlungsplan für den einzelnen Patienten aufstellen. Bis zum Rückgang des Zustandes und Abschwächung der entscheidenden Risikofaktoren sollte, wenn möglich, die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.

Hypokalzämie, einschließlich schwerer symptomatischer Fälle

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

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurden keine Fälle mit schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle mit schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet. In der Mehrheit dieser Fälle wurde eine Niereninsuffizienz beschrieben, die meisten Fälle traten in den ersten Wochen nach Beginn der Prolia® - Therapie auf, sie können jedoch auch später auftreten.



Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderte mentale Zustände ein. Symptome von Hypokalzämie, beobachtet in klinischen Studien mit Denosumab, schlossen Parästhesien oder Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein. Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.

Prolia® ist für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia® das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.

Prolia® ist auch für die Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie vermindert Prolia® das Risiko für vertebrale Frakturen.

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.

i.V.

Prof. Dr. med. Matthias Schieker
Medizinischer Direktor

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 Prolia® (Denosumab) im Auszug bei. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Prolia® (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 4.2 der Fachinformation:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Prolia beträgt 60 mg. Diese wird einmal alle 6 Monate als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit renaler Funktionsstörung

Bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Calcium).

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Hypokalzämie

Es ist wichtig, Patienten mit Hypokalzämie-Risiko zu erkennen. Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D korrigiert werden. Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle der Calciumspiegel empfohlen, sowie bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis. Wenn ein Patient während der Therapie verdächtige Symptome einer Hypokalzämie zeigt, müssen die Calciumspiegel gemessen werden (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich Symptome). Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.

Nach Markteinführung wurde von schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, sie können jedoch auch später auftreten.

[..]

Kieferosteonekrose (ONJ)

In klinischen Studien, in denen Denosumab in Dosierungen von 60 mg alle 6 Monate bei Patienten mit Osteoporose angewendet wurde und nach Markteinführung, wurde selten über ONJ berichtet. In klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, die monatlich mit der untersuchten Dosis von 120 mg Denosumab behandelt wurden, wurde häufig über ONJ berichtet.

Zu den bekannten Risikofaktoren für ONJ gehören eine Vorbehandlung mit Bisphosphonaten, höheres Alter, schlechte Mundhygiene, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen, Zahnimplantate und Operationen im Mundraum) und Begleiterkrankungen (z. B. vorbestehende Zahnerkrankung, Anämie, Koagulopathie, Infektion), Rauchen, eine Krebsdiagnose mit Knochenläsionen, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, antiangiogenetische Biologika, Kortikosteroide, Radiotherapie im Kopf-Halsbereich).

Es ist wichtig, vor Therapiebeginn Patienten hinsichtlich ONJ Risikofaktoren zu beurteilen. Vor Beginn der Behandlung mit Prolia wird bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung empfohlen.



Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, während der Behandlung mit Prolia eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen, und unverzüglich alle Symptome im Mundraum wie z. B. bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen zu berichten.

Während der Behandlung sollte bei Patienten ein invasiver Dentaleingriff, wenn möglich, vermieden werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Prolia eine ONJ entwickeln, können Dentaleingriffe den Zustand des Patienten verschlechtern. Der Behandlungsplan der einzelnen Patienten, die ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem ONJ-erfahrenen Zahnarzt oder Kieferchirurgen entwickelt werden. Bis zum Rückgang des Zustandes und Abschwächung der entscheidenden Risikofaktoren sollte, wenn möglich, die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden.

[..]

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. Bei diesen Patienten sind eine adäquate Einnahme von Calcium, Vitamin D und eine regelmäßige Überwachung von Calcium besonders wichtig, siehe oben.

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

[..]

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hypokalzämie

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose trat nach der Anwendung von Prolia bei etwa 0,05 % (2 von 4.050) der Patienten ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) auf. Weder in den zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten unter Hormonablationstherapie noch in der Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Männern mit Osteoporose wurde ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) berichtet.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie überwiegend bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hypokalzämie, die Prolia erhielten, 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 veränderte mentale Zustände ein (siehe Abschnitt 4.4). Symptome von Hypokalzämie in klinischen Studien mit Denosumab schlossen Parästhesien oder Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

[..]