



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 09.09.2014
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Informationen des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über aktualisierte Informationen und Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw – ONJ) bzw. einer Hypokalzämie während der Behandlung mit XGEVA®.

XGEVA 120mg Injektionslösung

Zulassungsnummer: EU/1/11/703/001-003

Wirksamer Bestandteil: Denosumab

Zulassungsinhaber: Amgen

XGEVA ist zugelassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.

Zusammenfassung

Kieferosteonekrose

- Die Kieferosteonekrose ist eine häufig (1-10 von 100 Patienten) auftretende Nebenwirkung bei Patienten, die mit XGEVA® behandelt werden.
- Vor dem Beginn einer Behandlung mit XGEVA® wird eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechender präventiver Zahnbehandlung empfohlen.



- Beginnen Sie bei Patienten mit einer aktiven Zahn- oder Kiefererkrankung, die einen chirurgischen Eingriff notwendig macht, sowie bei Patienten, bei denen nach einem kieferchirurgischen Eingriff noch keine vollständige Abheilung erfolgt ist, keine Behandlung mit XGEVA®.
- Informieren Sie Patienten, die mit XGEVA® behandelt werden, eine gute Mundhygiene beizubehalten, regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle zu gehen, und alle Symptome, wie etwa das Lockerwerden von Zähnen, Schmerzen oder Schwellungen, die während der Behandlung mit XGEVA® auftreten, sofort zu melden.

Hypokalzämie

- Eine Hypokalzämie \geq Grad 3 ist eine häufig (1-10 von 100 Patienten) auftretende Nebenwirkung von XGEVA®. Das Risiko steigt mit dem Grad einer Nierenfunktionsstörung.
- Eine zuvor bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Behandlung mit XGEVA® korrigiert werden.
- Bei allen Patienten – außer in den Fällen, in denen eine Hyperkalzämie vorliegt – ist eine Supplementierung von Calcium und Vitamin D notwendig.
- Die Calciumspiegel sollten zu folgenden Zeitpunkten überwacht werden:
 - Vor Gabe der ersten Dosis XGEVA®
 - Innerhalb von zwei Wochen nach Gabe der Initialdosis
 - Wenn Symptome auftreten, die eine Hypokalzämie vermuten lassen
- Denken Sie bitte daran, die Calciumspiegel während der Therapie bei Patienten, bei denen Risikofaktoren für eine Hypokalzämie vorliegen (z.B. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) oder bei Patienten, bei denen es aus anderen Gründen klinisch indiziert ist, häufiger zu bestimmen.
- Fordern Sie die Patienten dazu auf, Symptome einer Hypokalzämie zu melden.

Weitere Informationen

Kieferosteonekrose (Osteonecrosis of the jaw – ONJ)

Bei einer Kieferosteonekrose wird der Kieferknochen nekrotisch, liegt frei und heilt nicht innerhalb von 8 Wochen. Die Ätiologie von ONJ ist nicht eindeutig, es wird ein Zusammenhang mit der Hemmung des Knochenumbaus vermutet.

Zu den bekannten Risikofaktoren für eine Kieferosteonekrose zählen: invasive zahnärztliche Behandlungen (z.B. Zahnextraktion, Zahnimplantate, Operationen im Mundbereich), eine unzureichende Mundhygiene oder bereits zuvor bestehende Zahnerkrankungen. Andere Risikofaktoren für eine Kieferosteonekrose sind: fortgeschrittene Krebserkrankungen,

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



Infektionen, höheres Alter, Begleittherapien (z.B. Chemotherapie, Kortikosteroide, Angiogenesehemmer, Radiotherapie im Kopf-Halsbereich), Rauchen, sowie eine vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten. Während der Behandlung sollten Patienten mit Risikofaktoren invasive zahnärztliche Eingriffe wenn möglich vermeiden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kieferosteonekrose sollte vor Beginn einer Behandlung mit XGEVA® eine individuelle Nutzen-Risiko Bewertung erfolgen.

In klinischen Studien mit XGEVA® war die Inzidenz einer Kieferosteonekrose bei längerer Expositionsdauer höher.

Die nach Patientenjahren adjustierte Inzidenz bestätigter ONJ lag bei 1,1% während des ersten Behandlungsjahres, bei 3,7% im zweiten Behandlungsjahr und danach bei 4,6%. Patienten, die bereits zuvor an einer Kieferosteonekrose oder einer Kieferosteomyelitis erkrankt waren, Patienten, die an einer Zahn- oder Kiefererkrankung litten, die einen chirurgischen Eingriff notwendig machten, Patienten, bei denen nach einem chirurgischen Eingriff am Zahn oder im Mundbereich noch keine vollständige Heilung eingetreten war, sowie Patienten, bei denen ein invasiver zahnmedizinischer Eingriff geplant war, waren von der Teilnahme an diesen klinischen Studien ausgeschlossen.

Für Patienten, die während der Therapie mit XGEVA® eine Kieferosteonekrose entwickeln, sollten die behandelnden Ärzte in enger Zusammenarbeit mit einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen, der Erfahrung auf dem Gebiet der Kieferosteonekrose hat, einen individuellen Behandlungsplan erstellen. Nach Möglichkeit sollte eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der Therapie bis zum Abklingen der Erkrankung und Senkung zusätzlicher Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sollten aufgefordert werden, während der Behandlung mit XGEVA® eine gute Mundhygiene beizubehalten, regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle zu gehen und sofort alle Symptome, wie das Lockerwerden von Zähnen, Schmerzen oder Schwellungen, die während der Behandlung mit XGEVA® auftreten, zu melden. Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass sie sich in der Gebrauchsinformation über die Symptome einer Kieferosteonekrose informieren können.

Hypokalzämie

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

Bei Patienten, die mit XGEVA® behandelt wurden, wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet.

Im Rahmen von klinischen Studien trat bei 3,1% der Patienten, die mit XGEVA® behandelt wurden, eine schwere Hypokalzämie auf (korrigierte SerumCalciumspiegel < 7 mg/dL oder $< 1,75$ mmol/L).

Die meisten Fälle einer schweren symptomatischen Hypokalzämie traten in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Das Risiko, während einer Behandlung mit XGEVA® eine Hypokalzämie zu entwickeln, steigt mit dem Grad einer Nierenfunktionsstörung. In einer



klinischen Studie mit Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung entwickelten 19% der Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und 63% der Dialyse-Patienten trotz der begleitenden Calciumergänzung eine Hypokalzämie. Insgesamt lag die Inzidenz der klinisch signifikanten Hypokalzämie bei 9%.

Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu melden.

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.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit XGEVA dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 9.9.2014



Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter <http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien