



München, 03. September 2012

XGEVA® (Denosumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zu Berichten über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie an das Risiko einer schweren symptomatischen Hypokalzämie, die mit einer Denosumab-Behandlung assoziiert ist, erinnern und Sie über das Risiko eines verzögerten Auftretens einer Hypokalzämie informieren. Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten.

Zusammenfassung des Sachverhaltes:

- Bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet.
- Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten.
- Die Anzeichen und Symptome umfassen in diesen Fällen unter anderem eine Veränderung des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie eine QTc-Verlängerung.

Bitte beachten Sie die folgenden Empfehlungen zur Minimierung des Risikos:

- Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie korrigiert werden.
- Ergänzend müssen alle Patienten Kalzium und Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie.
- Sollte eine Hypokalzämie auftreten, ist möglicherweise eine zusätzliche Kalziumgabe erforderlich.
- Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen.

Die Informationen in diesem Brief wurden durch die Europäische Arzneimittel-Agentur genehmigt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmt.



Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken:

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

Das Risiko einer schweren Hypokalzämie, die mit der Denosumab-Behandlung assoziiert ist, ist bekannt und in der aktuellen Fachinformation aufgeführt. Weiterhin enthält die aktuelle Fachinformation die oben genannten Empfehlungen zur Risikominimierung. Nach Eingang von Berichten über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden die Warnhinweise in der Fachinformation aktualisiert, um Verordner zu informieren, dass nach Markteinführung über schwere Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet wurde. Die Fachinformation wurde weiterhin bezüglich des Risikos eines verzögerten Auftretens einer Hypokalzämie aktualisiert. Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Therapie mit Denosumab auftreten. Am häufigsten tritt sie während der ersten 6 Behandlungsmonate auf.

Weitere Informationen zu Denosumab finden Sie auf der Homepage der EMA: <http://www.ema.europa.eu>

Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:

Amgen GmbH
Abteilung für Arzneimittelsicherheit
Hanauer Straße 1
80922 München

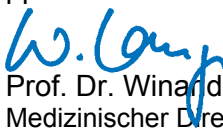
Fax: 0800-26436-51
Tel.: 0800-26436-58
E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com

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.


Prof. Dr. Winand Lange
Medizinischer Direktor

i.V.


Karin Gabriel
Leiterin Arzneimittelsicherheit

Anhang

Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen fügen wir im Folgenden die geänderten Passagen der Fachinformation von XGEVA® (Denosumab) im Auszug bei. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch den vollständigen Text.

Die Gebrauchsinformation von XGEVA® ist von den Änderungen nicht betroffen.

Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für XGEVA® (Denosumab) für „Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zu Berichten über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden“

Auszug aus dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von XGEVA beträgt 120 mg. Diese wird einmal alle 4 Wochen als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm gegeben.

Ergänzend müssen alle Patienten mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit renaler Funktionsstörung

Bei Patienten mit renaler Funktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor (siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Kalzium).

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Hypokalzämie

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der XGEVA-Therapie korrigiert werden. Während der XGEVA-Therapie kann Hypokalzämie zu jeder Zeit auftreten, und tritt am häufigsten innerhalb der ersten 6 Monate der Anwendung auf. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen. Wenn unter der XGEVA-Therapie eine Hypokalzämie auftritt, kann eine zusätzliche Kalziumergänzung erforderlich werden.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

[..]



Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

[..]

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hypokalzämie

In drei aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall wurde bei 9,6% der mit XGEVA und bei 5,0% der mit Zoledronsäure behandelten Patienten über Hypokalzämie berichtet.

Ein Absinken der Serumkalziumspiegel Grad 3 trat bei 2,5% der mit XGEVA und 1,2% der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf. Ein Absinken der Serumkalziumspiegel Grad 4 trat bei 0,6% der mit XGEVA und 0,2% der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet.

[..]