

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Settembre 2014

Denosumab 120 mg (XGEVA®)

Comunicazione agli operatori sanitari per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella di ipocalcemia

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e in collaborazione con Amgen Europe B.V, desidera informarLa delle nuove informazioni e raccomandazioni per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e di ipocalcemia durante il trattamento con Xgeva.

In sintesi

Osteonecrosi della mandibola/mascella

- **l'ONJ è un effetto collaterale comune nei pazienti trattati con XGEVA.**
- **Prima del trattamento con XGEVA è raccomandata una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale.**
- **Non deve essere iniziato un trattamento con XGEVA nei pazienti con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico o nei pazienti con esiti di un intervento chirurgico del cavo orale.**
- **Informare i pazienti che stanno ricevendo XGEVA di mantenere una buona igiene orale, di effettuare dei controlli odontoiatrici periodici, e di riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con XGEVA.**

Ipocalcemia

- **L'ipocalcemia di grado ≥ 3 è un effetto collaterale comune di XGEVA. Il rischio aumenta con il grado di compromissione renale.**
- **L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con XGEVA.**
- **Tutti i pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia.**
- **Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato:**
 - **prima della dose iniziale di XGEVA**
 - **entro le due settimane successive alla dose iniziale**
 - **nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia**

- **Considerare un monitoraggio dei livelli di calcio più frequente durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia (ad es. pazienti con insufficienza renale grave, clearance della creatinina <30 ml/min) o se diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.**
- **Informare i pazienti di riferire i sintomi di ipocalcemia**

Ulteriori informazioni

XGEVA è indicato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

ONJ è una condizione nella quale l'osso mandibolare/mascellare diventa necrotico, esposto e non guarisce entro otto settimane. L'eziologia dell'ONJ non è chiara, ma può essere associata a inibizione del rimodellamento osseo.

Fattori di rischio noti per l'ONJ includono interventi odontoiatrici invasivi (ad es. estrazione dentale, impianti, interventi della cavità orale), scarsa igiene orale o altre malattie dentali pre-esistenti, infezioni, età avanzata, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa collo), fumo e un precedente trattamento con bisfosfonati. Durante il trattamento i pazienti devono evitare, se possibile, procedure odontoiatriche invasive.

Nei pazienti con fattori di rischio per l'ONJ, prima di iniziare il trattamento con XGEVA, deve essere effettuata una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Negli studi clinici con XGEVA l'incidenza di ONJ aumentava con la maggiore esposizione al trattamento.

L'incidenza di ONJ confermata, aggiustata per paziente anno è stata del 1,1% durante il primo anno di trattamento, del 3,7% durante il secondo anno e del 4,6% negli anni successivi. I pazienti con un'anamnesi di ONJ o osteomielite della mandibola/mascella, con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico, un esito di chirurgia dentale/orale non risolta, o pazienti per i quali erano state pianificate procedure odontoiatriche invasive, sono stati esclusi dagli studi clinici.

Per i pazienti che sviluppano l'ONJ durante il trattamento con XGEVA, i medici devono elaborare un piano di gestione in stretta collaborazione con un dentista o un chirurgo orale con esperienza nel trattamento dell'ONJ e l'interruzione temporanea del trattamento deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

I pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici, e a riferire immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con XGEVA. Ai pazienti deve essere ricordato di fare riferimento al "Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente" per informazioni sui sintomi dell'ONJ.

Ipocalcemia

Denosumab inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, diminuendo in tal modo il rilascio di calcio dall'osso al circolo ematico.

Ipocalcemia sintomatica grave (inclusi casi fatali) è stata riportata in pazienti in trattamento con XGEVA.

Negli studi clinici, l'ipocalcemia grave (calcio sierico corretto < 7 mg/dL o < 1,75 mmol/L) si è verificata nel 3,1% dei pazienti in trattamento con XGEVA.

La maggior parte dei casi si sono verificati nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia durante il trattamento con XGEVA è maggiore con l'aumento del grado di compromissione renale.

In uno studio clinico in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, il 19% dei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) e il 63% dei pazienti sottoposti a dialisi hanno sviluppato ipocalcemia nonostante supplemento di calcio. L'incidenza complessiva di ipocalcemia clinicamente significativa è stata del 9%.

I pazienti devono essere incoraggiati a riferire sintomi indicativi di ipocalcemia.

Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica grave hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni e alterazione dello stato mentale (incluso il coma). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici hanno incluso parestesie o rigidità muscolare, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse di Xgeva, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando online la scheda elettronica (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc), tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino