

P. 17020.1/6.09.2014

Către,  
Casa de Asigurări de Sănătate .....

În atenția,  
Doamnei/Domnului Președinte - Director General

În conformitate cu adresa M.S. nr. 29078E/21.08.2014, înregistrată la C.N.A.S. – cu nr. P 7020/25.08.2014 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical cu privire la *informatii actualizate pentru reducerea la minimum a riscului de aparitie a osteonecrozei de maxilar si hipocalcemiei asociat cu administrarea medicamentului Xgeva.*

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „ *Xgeva 120mg (denosumab) informatii actualizate pentru reducerea la minimum a riscului de aparitie a osteonecrozei de maxilar si hipocalcemiei.*”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

PREȘEDINTE

Dr. Vasile Ciurchea



August 2014

**XGEVA 120mg (denosumab)**

**Informații actualizate pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a osteonecrozei de maxilar și hipocalcemiei**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Compania Amgen Ltd., dorește să vă aducă la cunoștință informațiile și recomandările actualizate pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a osteonecrozei de maxilar (ONM) și hipocalcemiei în timpul tratamentului cu medicamentul XGEVA.

**Rezumat**

**Osteonecroza de maxilar**

- ONM este o reacție adversă frecvent raportată la pacienții tratați cu medicamentul XGEVA.
- Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul XGEVA, se recomandă efectuarea unui consult stomatologic și luarea de măsuri profilactice corespunzătoare.
- Nu inițiați tratamentul cu medicamentul XGEVA la pacienții cu afecțiuni active dentare sau ale maxilarului care necesită intervenție chirurgicală sau la pacienții la care nu s-a produs vindecarea postoperatorie.
- În timpul tratamentului cu medicamentul XGEVA, pacienții trebuie încurajați să mențină o bună igienă orală, să meargă la controale stomatologice regulate și să raporteze imediat orice simptom apărut la nivelul cavității bucale, precum mobilitate dentară, durere sau inflamație

**Hipocalcemia**

- Hipocalcemia de grad  $\geq 3$  este o reacție adversă frecventă asociată tratamentului cu medicamentul XGEVA. Acest risc crește proporțional cu gradul insuficienței renale.
- Înainte de inițierea terapiei cu medicamentul XGEVA, hipocalcemia preexistentă trebuie corectată.
- Aportul suplimentar de calciu și vitamina D este necesar pentru toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.
- Monitorizarea valorilor calcemiei trebuie realizată:
  - înainte de administrarea primei doze de medicament XGEVA

- în interval de două săptămâni de la administrarea dozei inițiale
- în cazul apariției de simptome care sugerează hipocalcemia
- Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a valorilor calcemiei pe durata tratamentului la pacienții cu factori de risc pentru apariția hipocalcemiei (de exemplu, pacienții cu insuficiență renală severă, clearance-ul creatininei <30 ml/min), sau dacă apare necesitatea unei astfel de indicații în funcție de starea clinică a pacientului.
- Indicați pacienților să raporteze simptomele de hipocalcemie.

Prezenta comunicare este transmisă de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

### ***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective***

Medicamentul XGEVA se indică în prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală pe os) la adulții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide.

#### **Osteonecroza de maxilar**

ONM este o afecțiune caracterizată prin necroza progresivă a maxilarului, cu expunerea osului și leziuni care nu se vindecă în interval de 8 săptămâni. Etiologia ONM nu este clară, existând posibilitatea asocierii acesteia cu inhibarea procesului de remodelare osoasă.

Printre factorii de risc cu capacitate cunoscută de favorizare a apariției ONM se pot numera: procedurile stomatologice invazive (de exemplu extracții dentare, implanturi dentare, chirurgie orală), igiena orală precară sau alte afecțiuni dentare preexistente. Alți factori de risc pentru apariția ONM sunt afecțiunile neoplazice în stadiu avansat, infecțiile, vârsta înaintată, terapiile concomitente (de exemplu chimioterapie, tratament cu corticosteroizi, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului), fumatul și tratamentul anterior cu bifosfonați. În timpul tratamentului, dacă este posibil, pacienții trebuie să evite procedurile stomatologice invazive.

Înainte de a iniția terapia cu medicamentul XGEVA, la pacienții cu factori de risc pentru apariția ONM, trebuie efectuată o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

În studiile clinice cu medicamentul XGEVA, incidența cazurilor de ONM a crescut proporțional cu durata de expunere. Incidența anuală ajustată a pacienților cu ONM confirmată a fost de 1,1% în timpul primului an de tratament, de 3,7% în timpul celui de-al doilea an și 4,6% pe an în anii următori. Din studiile clinice au fost excluși pacienții cu antecedente de ONM sau osteomielită de maxilar, afecțiuni active dentare sau maxilare care necesită chirurgie orală, intervenții chirurgicale dentare/orale nevindecate sau orice procedură dentară invazivă planificată.

În cazul pacienților care dezvoltă ONM în timpul tratamentului cu medicamentul Xgeva, medicii trebuie să elaboreze un plan individualizat pentru gestionarea afecțiunii, în strânsă colaborare cu un medic stomatolog sau de specialitate chirurgie orală și maxilo-facială, cu experiență în tratamentul ONM. Acolo unde acest lucru este posibil, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la vindecarea afecțiunii și reducerea factorilor de risc.

În timpul tratamentului cu medicamentul XGEVA, pacienții trebuie îndemnați să mențină o igienă orală adecvată, să meargă la controale stomatologice regulate și să raporteze imediat orice simptom apărut la nivelul cavității bucale, precum mobilitate dentară, durere sau inflamație. De asemenea, pentru informații legate de simptomele ONM, pacienții trebuie îndrumați să consulte Prospectul.

#### Hipocalcemia

Substanța activă denosumab inhibă resorbția osoasă a osteoclastelor, reducând astfel eliberarea calciului din os în fluxul sanguin.

La pacienții aflați în tratament cu medicamentul XGEVA, s-au raportat cazuri simptomatice severe de hipocalcemie (inclusiv cazuri letale).

În timpul studiilor clinice, s-au înregistrat cazuri de hipocalcemie gravă (nivel corectat al calciului seric  $<7$  mg/dl sau  $<1,75$  mmol/l) la 3,1% dintre pacienții sub tratament cu medicamentul XGEVA.

Cele mai multe cazuri de hipocalcemie simptomatică gravă s-au înregistrat în primele săptămâni de la inițierea terapiei. Riscul de a dezvolta hipocalcemie în timpul tratamentului cu medicamentul XGEVA este proporțional cu gradul de insuficiență renală. În cadrul unui studiu clinic la pacienți care nu prezentau cancer în stadiu avansat, 19% dintre pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/min) și 63% dintre pacienții cu dializă au dezvoltat hipocalcemie, în pofida aportului suplimentar de calciu. Incidența globală a cazurilor de hipocalcemie semnificativă clinic a fost de 9%.

Pacienții trebuie încurajați să raporteze simptomele care indică hipocalcemia. Printre manifestările clinice ale hipocalcemiei simptomatice severe s-au constatat: prelungirea intervalului QT, tetanie, convulsii, stare mentală alterată (inclusiv comă). Simptomele de hipocalcemie observate în studiile clinice au inclus parestezii sau contractură musculară, fasciculații, spasme și crampe musculare.

#### *Apel la raportarea de reacții adverse*

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Xgeva, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente” disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă. Aceasta poate fi transmisă către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prin poștă, prin fax sau e-mail:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48,

Sector 1, București, 011478- RO  
România  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +40 213 163 497  
E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către compania Amgen Romania SRL,  
la următoarele date de contact:

Dr. Viorel Petcu  
Amgen România SRL  
Șos. București Ploiești nr. 1A,  
Bucharest Business Park  
Clădirea A, Etaj 2  
Tel: +40 21 527 3000  
Fax: +40 21 529 1250 (Farmacovigilență)

**Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere  
pe piață**

Dacă aveți întrebări cu privire la această comunicare sau la utilizarea medicamentului  
XOLIVA în condiții de siguranță și eficiență, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a  
companiei Amgen, la următoarele date de contact:

Amgen România S.R.L.  
Departamentul Medical  
Șos. București Ploiești nr. 1A,  
Bucharest Business Park  
Clădirea A, Etaj 2  
Tel: +40 21 527 3000  
Fax: + 40 21 527 3001

Cu respect,

Gabor Sztaniszlav

Director General  
Amgen Romania SRL