



AMGEN

München, 20.02.2013

Prolia® (Denosumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden.

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

mit diesem Schreiben wollen wir Sie über das Risiko atypischer Femurfrakturen informieren, die mit einer Denosumab-Behandlung in Zusammenhang stehen.

Zusammenfassung des Sachverhaltes:

- Es wurde bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden, über seltene Fälle atypischer Femurfrakturen berichtet.

Empfehlungen für Angehörige der medizinischen Heilberufe:

- Während der Behandlung mit Prolia® (Denosumab) sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.
- Bei mit Prolia® behandelten Patienten, die eine Femurschaftfraktur erlitten haben, sollte der kontralaterale Femur untersucht werden.
- Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte der Abbruch der Prolia®-Therapie erwogen werden, solange die Abklärung bei ihnen andauert. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte durchgeführt werden.

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

Denosumab ist auch als XGEVA® für die Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren verfügbar. Das Risiko für atypische Frakturen besteht auch für dieses Produkt.



Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken:

Prolia[®] ist für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und für die Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert.

Bestätigte Fälle von atypischen Femurfrakturen traten bei Patienten auf, die Prolia[®] in der Verlängerung der laufenden, offenen Zulassungsstudie der Phase 3 zu Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (FREEDOM) erhielten. Die kürzeste Dauer der Prolia[®]-Exposition bis zum Zeitpunkt der Diagnose einer atypischen Femurfraktur war 2½ Jahre. Diese Ereignisse traten selten auf ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bezogen auf 8.928 Patienten, die in Studien zu Knochenschwund mit Prolia behandelt wurden.

Atypische Femurfrakturen sind subtrochantäre oder proximale diaphysäre Frakturen, die nach geringem oder ohne Trauma auftreten. Bestimmte radiologische Befunde, wie eine quer oder schräg verlaufende Frakturlinie mit einer lokalisierten periostalen Reaktion des lateralen Cortex und diffuser kortikaler Verdickung des proximalen Femurschafts, kennzeichnen diese Ereignisse¹. Diese können bilateral auftreten. Ein erhöhtes Risiko für atypische Femurfrakturen wurde im Zusammenhang mit Bisphosphonaten, einer weiteren Klasse antiresorptiver Therapien für postmenopausale Osteoporose, berichtet^{1,2}. Aus diesem Grund hat AMGEN die Möglichkeit von atypischen Femurfrakturen bei Patienten evaluiert, die in klinischen Studien und nach Markteinführung mit Prolia[®] behandelt wurden.

Um diese wichtige Information mitzuteilen und um Verordner über das Risiko atypischer Femurfrakturen zu informieren, werden die Warnhinweise und die Beschreibung der Nebenwirkungen in der Fachinformation aktualisiert.

Zusätzliche 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: eudemicalsafty@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.

¹ Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2267-2294

² Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012; 366: 2048-2051



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

i.V.:


Dr. med. Achim Rieth
Kommissarischer 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 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) bezüglich „Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden“

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[..]

Atypische Femurfrakturen

Über atypische Femurfrakturen wurde bei Patienten berichtet, die Prolia erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Atypische Femurfrakturen können in subtrochantären und diaphysären Bereichen des Femurs nach geringem oder ohne Trauma auftreten. Bestimmte radiologische Befunde kennzeichnen diese Ereignisse. Über atypische Femurfrakturen wurde ebenfalls bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen (z. B. Vitamin-D-Mangel, Rheumatoide Arthritis, Hypophosphatasie) und mit der Anwendung bestimmter Wirkstoffe (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpen-Inhibitoren) berichtet. Diese Ereignisse traten auch ohne antiresorptive Therapie auf. Vergleichbare Frakturen, über die im Zusammenhang mit Bisphosphonaten berichtet wurde, waren häufig bilateral; daher sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Prolia eine Femurschaftfraktur erlitten haben, der kontralaterale Femur untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der Prolia-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit Prolia sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

[..]

Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

[..]

Gelegentliche Fälle von bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes, seltene Fälle von Hypokalzämie, Überempfindlichkeit und Kieferosteonekrose sowie seltene Fälle von atypischen Femurfrakturen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 – Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen) wurden mit Prolia beobachtet.

[..]