

**Naam patiënt**

.....

(Aanbrengen van het kleeftbriefje van de patiënt)

## Opvolgbrief bestemd voor de stomatoloog of tandarts in de context van een behandeling met XGEVA®

Geachte dokter, mevrouw, meneer,

Uw patiënt (gegevens bovenaan dit blad) wordt behandeld met XGEVA® of komt in aanmerking voor een behandeling met XGEVA®. Deze behandeling is geïndiceerd voor de preventie van botcomplicaties bij volwassen patiënten met botmetastasen van solide tumoren en voor de behandeling van reusceltumoren van het bot bij volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet (voor meer informatie, raadpleeg sectie 4.1 van de Samenvatting van de Productkenmerken).<sup>1</sup>

Osteonecrose van de kaak is een potentiële nevenwerking van een behandeling met XGEVA®. De gemiddelde incidentie was 1,8% in 3 fase III studies (n = 5 723; mediane blootstelling van 12.0 maanden; bereik 0.1-40,5). Het grootste deel van deze patiënten vertoonde een voorgeschiedenis van tandextractie, slechte mondhygiëne en/of gebruik van een tandheelkundig hulpmiddel.<sup>1,2</sup>

**Indien de behandeling met XGEVA® nog niet is opgestart**, bedankt om een tandheelkundig onderzoek met een preventieve tandheelkundige behandeling uit te voeren.<sup>1,3</sup> Onherstelbare tanden dienen te worden getrokken en invasieve tandheelkundige procedures moeten worden voltooid, dit om een optimale parodontale toestand te bekomen. Het objectief is om alle invasieve tandheelkundige procedures in de toekomst bij deze patiënt te kunnen vermijden.<sup>3</sup> Van zodra u oordeelt dat er volledige klinische genezing is, kan XGEVA® worden opgestart. Daarnaast dienen ook gebitsprothesen te worden gecontroleerd op drukpunten en indien nodig te worden aangepast.<sup>1</sup>

Mogen wij u ook vragen uw patiënt een goede mondhygiëne aan te leren en indien nodig een rookstop nogmaals aan te moedigen?<sup>1</sup>

**Bij patiënten die al behandeld worden met XGEVA®** is een regelmatige tandheelkundige controle aangewezen om tandproblemen te voorkomen en op te sporen. Patiënten moeten ook worden gestimuleerd om onmiddellijk eventuele problemen in de mond te melden zoals mobiliteit van gebitselementen, pijn of zwelling, of niet-genezende zweren of pusafscheiding.<sup>1</sup>

Verder mogen gedurende de behandeling invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging worden uitgevoerd en mag zulke ingreep niet kort voor of na het toedienen van XGEVA® plaatsvinden.<sup>1</sup>

Gelieve me te contacteren in geval dat er tijdens de behandeling met XGEVA® een mond- of tandheelkundige aandoening optreedt of vooraleer u om het even welke invasieve interventie plant.

Met vriendelijke groeten,

**Naam arts:** .....

**Telefoon arts:** .....

**Telefoon dagziekenhuis:** .....

(Handtekening en stempel)



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

**Naam van het geneesmiddel:** XGEVA 120 mg oplossing voor injectie. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml). Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (CHO) via recombinant DNA-technologie. Hulpstof met bekend effect: Elke 1,7 ml oplossing bevat 78 mg sorbitol (E420). Andere hulpstoffen: Jszazijnzuur, Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), Sorbitol (E420), Water voor injecties. **Therapeutische indicaties:** Preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren. Behandeling van volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot ('giant cell tumour of bone') die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit. **Dosering en wijze van toediening:** XGEVA moet worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. **Dosering:** Dagelijkse suppletie met ten minste 500 mg calcium en 400 IE vitamine D is bij alle patiënten noodzakelijk, tenzij er sprake is van hypercalciëmie. De bijsluiter en de herinneringskaart voor patiënten moeten worden meegegeven aan patiënten die worden behandeld met XGEVA. **Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren:** De aanbevolen dosering is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in dij, buik of bovenarm. **Reusceltumor van het bot:** De aanbevolen dosering van XGEVA is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in de dij, buik of bovenarm met extra doses van 120 mg op dag 8 en 15 van de behandeling in de eerste maand van de therapie. Patiënten in de fase II-studie die een volledige resectie van een reusceltumor van het bot hebben ondergaan, zijn na de chirurgische ingreep nog eens 6 maanden behandeld, overeenkomstig het studie protocol. Patiënten met een reusceltumor van het bot dienen met regelmatige intervallen te worden onderzocht om na te gaan of ze nog steeds baat hebben bij de behandeling. Bij patiënten bij wie de ziekte met XGEVA onder controle is gebracht, is het effect van het onderbreken of stopzetten van de behandeling niet beoordeeld. Beperkte gegevens bij deze patiënten duiden echter niet op een terugval na stopzetting van de behandeling. **Patiënten met een nierfunctiestoornis:** Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. **Patiënten met een leverfunctiestoornis:** De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. **Ouderen (leeftijd ≥ 65):** Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig. **Pediatrie patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van XGEVA zijn niet vastgesteld bij pediatrie patiënten (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescenten met een volgroeid skelet met een reusceltumor van het bot. XGEVA wordt niet aanbevolen bij pediatrie patiënten (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescenten met een volgroeid skelet met een reusceltumor van het bot. Behandeling van adolescenten met een volgroeid skelet met een reusceltumor van het bot die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit: de dosering is gelijk aan die bij volwassenen. Remming van RANK/RANK-ligand (RANKL) werd in experimenteel onderzoek bij dieren geassocieerd met remming van botgroei en afwezigheid van tanddoorbraak. Deze veranderingen waren gedeeltelijk reversibel bij stopzetting van RANKL-remming. **Wijze van toediening:** Voor subcutaan gebruik. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstoffen). Ernstige, onbehandelde hypocalciëmie. Niet-genezen laesies als gevolg van kaak- of mondchirurgie. **Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** Het gehele veiligheidsprofiel komt overeen voor alle goedgekeurde indicaties. Hypocalciëmie is vaak gemeld na toediening van XGEVA, vooral in de eerste twee weken. Hypocalciëmie kan ernstig en symptomatisch zijn. De afname van de serumcalciumspiegel werd over het algemeen adequaat opgevangen door calcium- en vitamine-D-suppletie. De meest voorkomende bijwerking met XGEVA is skeletspierstelselpijn. De veiligheid van XGEVA werd beoordeeld bij 5.931 patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij het bot was betrokken in actief gecontroleerde klinische onderzoeken waarin de werkzaamheid en de veiligheid van XGEVA ter voorkoming van botcomplicaties werden beoordeeld versus zoledroninezuur, en bij 523 patiënten met reusceltumor van het bot in klinische onderzoeken met één onderzoeksarm waarin de werkzaamheid en veiligheid van XGEVA werden onderzocht. De bijwerkingen die tijdens deze klinische onderzoeken en bij postmarketingervaring werden geïdentificeerd, worden hieronder weergegeven. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen op basis van incidentiecijfers in drie klinische fase III-onderzoeken en twee klinische fase II-onderzoeken: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken of met reusceltumor van het bot: **Immuunsysteemaandoeningen:** Zelden: Overgevoeligheid voor het geneesmiddel, Anafylactische reactie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Vaak: Hypocalciëmie, hypofosfatemie. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:** Zeer vaak: Dyspneu. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Zeer vaak: Diarree; Vaak: Tandextractie. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: Hyperhidrosis. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Zeer vaak: Skeletspierstelselpijn; Vaak: Osteonecrose van de kaak; Zelden: Atypische femurfractuur. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Hypocalciëmie:** In drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd bij 9,6% van de met XGEVA behandelde patiënten en bij 5,0% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten hypocalciëmie gemeld. Er deed zich een graad 3-afname van de serumcalciumspiegel voor bij 2,5% van de met XGEVA behandelde patiënten en bij 1,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Er was sprake van een graad 4-afname van de serumcalciumspiegel bij 0,6% van de met XGEVA behandelde patiënten en bij 0,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. In twee klinische fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm bij patiënten met reusceltumor van het bot, werd bij 5,7% van de patiënten hypocalciëmie gemeld. Geen van de ongewenste voorvallen werden als ernstig beoordeeld. In de post-marketing setting is ernstige symptomatische hypocalciëmie (inclusief gevallen met fatale afloop) gemeld, waarbij de meeste gevallen optraden tijdens de eerste weken na het starten van de behandeling. Voorbeelden van klinische manifestaties van ernstige symptomatische hypocalciëmie omvatten onder meer verlenging van het QT-interval, tetanie, epileptische aanvallen en veranderende mentale toestand (waaronder coma). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken omvatten paresthesiën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen. **Osteonecrose van de kaak (ONJ):** In klinische studies was de incidentie van ONJ hoger naarmate men langer aan de therapie werd blootgesteld; ONJ werd ook vastgesteld na het stoppen van de behandeling met XGEVA, waarvan de meeste gevallen zich binnen 5 maanden na de laatste dosis voordeden. Patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve aandoening van het gebit of de kaak waarbij een chirurgische ingreep noodzakelijk is, geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie of een geplande invasieve tandheelkundige ingreep werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken. In de primaire behandelfases van drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd ONJ bevestigd bij 1,8% van de met XGEVA behandelde patiënten (mediane blootstelling van 12,0 maanden; spreiding 0,1-40,5) en bij 1,3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten. De klinische kenmerken van deze gevallen waren in de behandelgroepen vergelijkbaar. Van de proefpersonen met bevestigde ONJ hadden de meesten (81% in beide behandelgroepen) een voorgeschiedenis van tandextractie, slechte mondhygiëne en/of gebruik van een tandheelkundig hulpmiddel. De meeste proefpersonen werden behandeld met chemotherapie. De onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker waren inclusief een verlengingsfase van de behandeling met XGEVA (mediane totale blootstelling van 14,9 maanden; spreiding 0,1-67,2). Tijdens de verlengingsfase van de behandeling werd ONJ bevestigd bij 6,9% van de patiënten met borstkanker en met prostaatkanker. De totale incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 1,1% gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,7% in het tweede jaar en vervolgens 4,6% per jaar daaropvolgend. De mediane tijd tot ONJ was 20,6 maanden (spreiding: 4-53). In twee klinische fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm bij patiënten met reusceltumor van het bot, deed zich ONJ voor bij 2,3% (12 van de 523) van de met XGEVA behandelde patiënten (mediane totale blootstelling van 20,3 maanden; spreiding: 0-83,4). De incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 0,2% tijdens het eerste jaar van de behandeling en 1,7% in het tweede jaar. De mediane tijd tot ONJ was 19,4 maanden (spreiding: 11-40). Op basis van de blootstellingsduur zijn er onvoldoende gegevens van patiënten met een reusceltumor van het bot om het risico op ONJ na 2 jaar te beoordelen. In een fase III onderzoek bij patiënten met niet-uitgezaaide prostaatkanker (een patiëntenpopulatie waarvoor XGEVA niet is geïndiceerd), die langer, tot 7 jaar, zijn blootgesteld aan behandeling, was de incidentie van bevestigde ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren 1,1% gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,0% in het tweede jaar, en vervolgens 7,1 % per jaar daaropvolgend. **Geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheidsreacties:** In de post-marketing setting zijn gevallen van overgevoeligheid, inclusief uitzonderlijke gevallen van anafylactische reacties, gerapporteerd bij patiënten die XGEVA toegediend kregen. **Atypische femurfracturen:** In het klinisch onderzoeksprogramma zijn atypische femurfracturen zelden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met denosumab. **Skeletspierstelselpijn:** In de post-marketing setting werd skeletspierstelselpijn, waaronder ernstige gevallen, gemeld bij patiënten die XGEVA kregen. In klinische onderzoeken kwam skeletspierstelselpijn zeer vaak voor in zowel de groep met denosumab als die met zoledroninezuur. Skeletspierstelselpijn die leidde tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling kwam soms voor. **Pediatrie patiënten:** XGEVA werd beoordeeld in een open-label onderzoek waarin 18 adolescenten met een volgroeid skelet en met reusceltumor van het bot waren opgenomen. Op basis van deze beperkte gegevens leek het bijwerkingsprofiel overeen te komen met dat van volwassenen. **Andere speciale patiëntengroepen: Nierfunctiestoornis:** In een klinisch onderzoek hadden patiënten zonder een gevorderde maligniteit met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten met nierdialyse een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie wanneer zij geen calciumsuppletie kregen. Het risico op de ontwikkeling van hypocalciëmie tijdens de behandeling met XGEVA stijgt naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toeneemt. In een klinisch onderzoek bij patiënten zonder gevorderde kanker trad, ondanks calciumsuppletie, hypocalciëmie op bij 19% van de patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij 63% van de patiënten die met nierdialyse werden behandeld. De totale incidentie van klinisch significante hypocalciëmie was 9%. Hierbij optredende verhogingen van de waarden voor parathyroïdhormoon werden eveneens waargenomen bij met XGEVA behandelde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die met nierdialyse werden behandeld. De controle van calciumspiegels en voldoende inname van calcium en vitamine D is vooral belangrijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussel; [www.fagg.be](http://www.fagg.be); [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **Luxemburg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny – Allée Marconi; L-2120 Luxembourg; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/11/703/001, 002. **Datum van eerste verlening van de vergunning:** 13 juli 2011. **Datum van laatste verlenging:** 4 april 2016. **Datum van herziening van de tekst:** april 2016. **Afleveringswijze:** Op medisch voorschrift. **Volledige productinformatie is verkrijgbaar bij:** Amgen n.v., Arianelaan 5, B-1200 Brussel, tel 02/775.27.11.