

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

Settembre 2014

**Denosumab 60 mg (PROLIA®)**

**Comunicazione agli operatori sanitari per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella e 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 Prolia.

**In sintesi**

**Osteonecrosi della mandibola/mascella**

- I medici devono valutare tutti i pazienti per i fattori di rischio per l'ONJ prima del trattamento con Prolia
- Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale in pazienti con fattori di rischio concomitanti
- I pazienti devono essere incoraggiati a mantenere delle abitudini di buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici, e a riportare immediatamente ogni sintomo a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con Prolia

**Ipocalcemia**

- L'ipocalcemia è un rischio identificato in pazienti trattati con Prolia, che aumenta con il grado di compromissione renale
- L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Prolia
- Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti, ed è importante specialmente nei pazienti con insufficienza renale grave
- Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato:
  - prima di ogni dose di Prolia
  - entro due settimane dalla dose iniziale in pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia (p. es. i pazienti con grave insufficienza renale, clearance della creatinina <30 ml/min)
  - se si manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia o se è diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente
- Informare i pazienti di riportare i sintomi di ipocalcemia

## **Ulteriori informazioni**

### **Osteonecrosi della mandibola/mascella**

L'ONJ è una condizione in cui 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.

L'ONJ è stata riportata raramente negli studi clinici e nell'ambito post-marketing in pazienti trattati con Prolia (denosumab alla dose di 60 mg ogni 6 mesi per l'osteoporosi). L'ONJ è stata riportata comunemente in pazienti con cancro in stadio avanzato trattati con denosumab alla dose di 120 mg, somministrata una volta al mese.

I fattori di rischio noti per l'ONJ includono un trattamento precedente con bisfosfonati, età avanzata, scarsa igiene orale, procedure odontoiatriche invasive (ad es. estrazioni dentali, impianti dentali, chirurgia orale), patologie concomitanti (ad es. malattie dentali preesistenti, anemia, coagulopatie, infezioni), fumo, una diagnosi di cancro con lesioni ossee, e terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, farmaci biologici antiangiogenici, corticosteroidi, radioterapia della regione testa-collo).

Durante il trattamento, i pazienti con fattori di rischio devono evitare, se possibile, procedure odontoiatriche invasive. Per i pazienti che sviluppano ONJ durante la terapia con Prolia, i medici devono sviluppare un piano di gestione per il singolo paziente in stretta collaborazione con un dentista o un chirurgo orale con esperienza di ONJ.

L'interruzione temporanea del trattamento deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, fino a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

### **Ipocalcemia, inclusi casi sintomatici gravi**

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

In due studi clinici di fase III controllati verso placebo su donne con osteoporosi post-menopausale, non sono stati riportati casi di ipocalcemia sintomatica grave.

In ambito post-marketing, sono stati riportati casi rari di ipocalcemia sintomatica grave. Nella maggioranza di questi casi è stata descritta insufficienza renale, e la maggior parte dei casi si sono verificati nelle prime settimane dall'inizio della terapia con Prolia, ma possono manifestarsi anche successivamente.

Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica grave hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni e alterazione dello stato mentale. I sintomi di ipocalcemia osservati negli studi clinici con denosumab hanno incluso parestesie o rigidità muscolare, contrazioni, spasmi e crampi muscolari. I pazienti devono essere incoraggiati a riportare i sintomi indicativi di ipocalcemia.

Prolia è indicato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca.

Prolia è anche indicato per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce il rischio di fratture vertebrali.

## **Richiamo alla segnalazione**

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse di Prolia, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo\\_filecb84.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf)) o compilando on-line la scheda elettronica

([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda\\_aifa\\_operatore\\_sanitario16.07.2012.doc](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.

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](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.