

1201/CNFV/DNFV
Panamá, 29 de septiembre del 2014.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE DENOSUMAB: RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR Y CASOS DE HIPOCALCEMIA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.³

La osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia son dos reacciones adversas conocidas para denosumab en sus distintas indicaciones.

Osteonecrosis Mandibular (ONM)

La Osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgos que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bifosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (por ejemplo, enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

Antes de iniciar tratamiento con el denosumab se debe evaluar los factores de riesgos para el desarrollo de la ONM.

Información adicional para profesionales de la salud

- Revisión y mantenimiento de la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento.

- No se debe iniciar el tratamiento con denosumab en pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía maxilofacial previa.
- Evitar durante el tratamiento de denosumab, someter a los pacientes con factores de riesgos a procedimientos dentales invasivos.
- Establecer un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM, para aquellos pacientes que desarrollen ONM.
- Interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la ONM se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgos existentes.

Información adicional para los pacientes

- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ejemplo: movilidad dental, dolor o inflamación).

Hipocalcemia

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento.

Los casos de hipocalcemia grave, pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.

La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:

- Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva[®], así como de cada dosis de Prolia[®].
- Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva[®], así como en aquellos tratados con Prolia[®] con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave)
- En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

Información adicional para profesionales de la salud

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la hipocalcemia si fuera el caso.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que se presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, se encuentran registrados los siguientes productos con el principio activo denosumab:

Nombre comercial	Laboratorio	Registro Sanitario
XGEVA® 120mg/1.7 ml solución inyectable S.C	Glaxo Group LTD.	83595
PROLIA® 60mg/ml solución inyectable S.C	Glaxo Group LTD.	80968

- Prolia® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.
- Xgeva® está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido tres (3) reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo Denosumab. Entre las reacciones adversas notificadas están: cefalea, trombosis venosa, dolor en piernas y extremidades.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de Denosumab, la cuales se encuentran publicadas en la página web del ministerio de salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" (www.minsa.gob.pa). Entre las notas de seguridad generadas del Denosumab están las siguientes:

- **2014-07** Información de Seguridad de Denosumab: Fracturas Atípicas raras y casos de hipocalcemia severa.
- **2014-07** Osteonecrosis de la mandíbula asociada con el uso de Bifosfonatos, corticosteroides, inhibidores de angiogénesis denosumab.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- 1) Tomar en cuenta en la información para prescribir en esta nota de seguridad.
- 2) Seguir las recomendaciones sobre monitorización de la calcemia según el medicamentos (Prolia®/ Xgeva®) indicación y el tipo de paciente.
- 3) Seguir las recomendaciones sobre los cuidados bucales en relación a la Osteonecrosis de la Mandíbular.

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes Bibliograficas

1. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), España [en línea] < http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm

SL -----última línea-----
"SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsímile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

salud
 Ministerio de Salud

DIRECCION
 CENTRO