

005-24/CNFV/DFV/DNFD
22 enero de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

PROLIA (DENOSUMAB) – LA FDA AGREGA UN RECUADRO DE ADVERTENCIA SOBRE UN MAYOR RIESGO DE HIPOCALCEMIA GRAVE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA.

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

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) después de una revisión completa de la información disponible con el uso del medicamento Prolia (Denosumab) utilizado para tratar la osteoporosis, ha concluido que existe un aumento de riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, particularmente en aquellos que reciben diálisis, por lo que la FDA ha agregado un recuadro de advertencia a la información de prescripción. La hipocalcemia grave parece ser más común en pacientes con enfermedad renal crónica que también padecen una afección conocida como trastorno mineral y óseo (CKD-MBD).

La hipocalcemia grave puede ser asintomática o presentar síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular; desmayos, tics en la cara; espasmos musculares incontrolados, debilidad, hormigueo o entumecimiento en partes del cuerpo y en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada provocó daños graves como hospitalización, acontecimientos potencialmente mortales y muerte.

Prolia (Denosumab) es un anticuerpo monoclonal desarrollado inicialmente para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de fractura o que son refractarias o no pueden tolerar otras terapias. Posteriormente fue aprobada para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis; para tratar a hombres con alto riesgo de fractura que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata; para tratar a mujeres con alto riesgo de fractura que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama; y para tratar a hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Prolia actúa bloqueando una proteína llamada RANK (activador del receptor del factor nuclear kappa beta) y ayuda a evitar que las células óseas llamadas osteoclastos descompongan los huesos del cuerpo.

Hallazgos por la FDA.

La FDA completó una evaluación para evaluar el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave con Prolia en pacientes con ERC avanzada, incluidos los pacientes en diálisis. La evaluación consistió principalmente en estudios de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS). Los resultados mostraron un aumento significativo en el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave con el tratamiento con Prolia en comparación con otra clase

de medicamentos para la osteoporosis llamados bifosfonatos. El mayor riesgo se observó en pacientes con ERC avanzada, incluidos los pacientes dependientes de diálisis y aquellos con ERC-MBD. Por lo general, los pacientes desarrollaron hipocalcemia grave entre 2 y 10 semanas después de cada inyección de Prolia, y el mayor riesgo se produjo durante las semanas 2 a 5.

De igual forma la FDA desarrolló revisiones de 25 casos presentados desde julio de 2010 hasta mayo de 2021, que describe pacientes con ERC, algunos de los cuales estaban en diálisis, que experimentaron complicaciones de hipocalcemia grave después de comenzar el tratamiento con Prolia, incluidas arritmias y otros signos o síntomas asociados con hipocalcemia grave, como confusión, convulsiones, espasmos faciales y espasmos musculares o debilidad.

Resumen de datos

La FDA realizó dos estudios para evaluar el riesgo de hipocalcemia grave con Prolia utilizando datos del CMS, además de evaluar los casos notificados a la FDA a través de FAERS.

El primer estudio evaluó la incidencia y el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes femeninas de Medicare dependientes de diálisis en Estados Unidos tratadas por osteoporosis con Prolia o bifosfonatos orales. La hipocalcemia grave se definió como calcio sérico total corregido con albúmina por debajo de 7,5 mg/dL (1,87 mmol/L) o un diagnóstico de hipocalcemia en un hospital primario o en un departamento de emergencias (atención de emergencia). La población del estudio incluyó 1.523 mujeres dependientes de diálisis tratadas con Prolia y 1.281 mujeres dependientes de diálisis tratadas con bifosfonatos orales. Se identificó una incidencia notablemente mayor de hipocalcemia grave en pacientes dependientes de diálisis tratados con Prolia en comparación con bifosfonatos orales, con una incidencia acumulada ponderada de hipocalcemia grave en 12 semanas del 41,1 por ciento con denosumab frente al 2,0 por ciento con bifosfonatos orales. El mayor riesgo de hipocalcemia se produjo durante las semanas 2 a 5.

El segundo estudio evaluó el riesgo de hipocalcemia grave que requería tratamiento de emergencia entre pacientes femeninas de Medicare en EE. UU. que recibían Prolia, bifosfonatos intravenosos o bifosfonatos orales, con estratificación por etapa de la enfermedad renal crónica (ERC) y presencia de enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo (ERC-MBD). La hipocalcemia grave que requirió tratamiento de emergencia se definió como un diagnóstico primario de hipocalcemia al alta después del ingreso al hospital o al departamento de emergencias. La población del estudio incluyó 495.269 mujeres tratadas con Prolia, 899.331 mujeres tratadas con bifosfonatos orales y 212.430 mujeres tratadas con bifosfonatos intravenosos. Se observó hipocalcemia grave que requirió tratamiento de emergencia en 242 mujeres tratadas con denosumab (218,9/100.000 personas-año), 57 mujeres tratadas con bifosfonatos intravenosos (52,1/100.000 personas-año) y 20 mujeres tratadas con bifosfonatos orales (19,4/100.000 personas-año). años), de cohortes ponderadas. El empeoramiento del estadio de la ERC se asoció con aumentos progresivos en la tasa de hipocalcemia grave inducida por Prolia. CKD-MBD fue un factor importante en el impacto de la ERC avanzada sobre el riesgo de hipocalcemia grave inducida por Prolia. El mayor riesgo de hipocalcemia grave con Prolia alcanzó su punto máximo en la semana 2 después de la administración y permaneció elevado en comparación con los bifosfonatos orales hasta la semana 10. En los 30 días posteriores al inicio de la hipocalcemia grave con Prolia, 21 (8,7 por ciento) pacientes con este resultado desarrollaron convulsiones o arritmias cardíacas y 8 (3,3 por ciento) pacientes murieron.

La FDA también revisó los casos estadounidenses recibidos en la base de datos FAERS desde julio de 2010 hasta mayo de 2021, que involucraron a 77 pacientes que experimentaron hipocalcemia sintomática grave después de recibir Prolia. Cuando se informó, la edad media de los pacientes fue de 68 años (rango: 21-93 años). De los 77 pacientes, aproximadamente un tercio (n=25) tenían ERC, algunos de los cuales estaban en diálisis, con o sin otros factores de riesgo potenciales para el desarrollo de hipocalcemia; sin embargo, es posible otros pacientes tenían ERC que no se diagnosticó o no se informó.

Las manifestaciones de hipocalcemia sintomática grave en pacientes con ERC incluyeron, entre otras, confusión; convulsiones; ritmo cardíaco irregular; tics en la cara; espasmos musculares incontrolados; o debilidad, hormigueo o entumecimiento en partes del cuerpo. Algunos de los pacientes con ERC tenían hipocalcemia recurrente a pesar del tratamiento con calcio y vitamina D intravenosos y orales.

Acciones por FDA.

La FDA ha agregado un cuadro de advertencia en la información para prescribir o monografía de Prolia sobre el riesgo significativo de desarrollar hipocalcemia grave en pacientes con ERC avanzada. Esta advertencia y el nuevo etiquetado contienen información para ayudar a reducir este riesgo, incluida la selección adecuada de pacientes para el tratamiento con Prolia, una mayor monitorización de los niveles de calcio en sangre y otras estrategias. También se agregó esta información actualizada a la Guía para el paciente de medicación y la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos de Prolia (REM), un programa de seguridad de medicamentos requerido por la FDA para ayudar a garantizar que los beneficios de Prolia superen sus riesgos.

Recomendaciones para profesionales de la salud.

- Es importante que la prescripción del tratamiento con Prolia (Denosumab) en pacientes con ERC avanzada sea determinada por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de ERC-MBD, incluida la osteodistrofia renal, una complicación que debilita el hueso. El tratamiento de la enfermedad ósea en pacientes con ERC avanzada y dependiente de diálisis es un desafío debido a la dificultad para diagnosticar y confirmar la alteración del metabolismo óseo subyacente responsable de la baja masa ósea y el mayor riesgo de fractura, y las complejas consideraciones riesgo-beneficio de los tratamientos aprobados para la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada y dependiente de diálisis en esta población.
- Antes de prescribir Prolia, los profesionales de la salud deben evaluar la función renal de sus pacientes. Para los pacientes con ERC avanzada, particularmente aquellos en diálisis, los profesionales de la salud deben considerar el riesgo de hipocalcemia grave con Prolia en el contexto de otros tratamientos disponibles para la osteoporosis. Si todavía se está considerando Prolia para estos pacientes, para uso inicial o continuo, verificar sus niveles de calcio en sangre y evaluar estos pacientes para detectar evidencia de CKD-MBD.
- El tratamiento con Prolia en pacientes con ERC avanzada, incluidos aquellos en diálisis, y en particular en pacientes con ERC-EMD diagnosticada, debe involucrar a un proveedor de atención médica con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de ERC-EMD. Se espera que el manejo adecuado de CKD-MBD, la corrección de la hipocalcemia y la suplementación con calcio y vitamina D activada antes del tratamiento con Prolia disminuyan el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave y cualquier complicación asociada. Después de la administración de Prolia, es esencial una estrecha monitorización de los niveles de calcio en sangre y un tratamiento rápido de la hipocalcemia para prevenir complicaciones como convulsiones o arritmias. Aconsejar a los pacientes que informen de inmediato los síntomas que podrían ser consistentes con hipocalcemia.

Recomendaciones para pacientes y cuidadores.

- Para los pacientes que estén considerando Prolia (Denosumab) para el tratamiento de la osteoporosis, hablar con su profesional de la salud sobre su función renal y el riesgo de hipocalcemia grave. Un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la ERC-EMD, incluida la osteodistrofia renal, debe determinar si el tratamiento con Prolia es apropiado para pacientes con ERC avanzada.

- Para los pacientes que ya toman Prolia para la osteoporosis, mantenga una ingesta adecuada de calcio y vitamina D mientras reciben este medicamento. Dado que su profesional de la salud le administra Prolia mediante inyección subcutánea cada 6 meses, debe consultar con él si tiene un mayor riesgo y, de ser así, si continuar con este tratamiento es lo mejor para usted. Si se recomienda suspender el tratamiento con Prolia, su profesional de la salud puede recomendarle otras medidas para controlar y minimizar el riesgo de fracturas por rebote.
- Para los pacientes con enfermedad renal avanzada, especialmente aquellos en diálisis tratados con Prolia, se recomienda un control frecuente del calcio en la sangre, especialmente durante las primeras 2 a 10 semanas después de cada inyección de Prolia. Hable con su profesional de la salud sobre instrucciones específicas sobre la dosis y el tipo de suplementos de calcio y vitamina D que pueden ser necesarios.
- No deje de tomar Prolia sin hablar con su profesional de la salud, ya que su riesgo de fractura ósea, incluso en la columna, aumenta después de suspender, saltarse o retrasar Prolia. Informe a su profesional de atención médica si desarrolla síntomas que sugieran hipocalcemia, como confusión; convulsiones; ritmo cardíaco irregular; desmayo; tics en la cara; espasmos musculares incontrolados; o debilidad, hormigueo o entumecimiento en partes del cuerpo.

Situación en Panamá:

En la actualidad La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas tiene registrado un producto que contiene como principio activo Denosumab el cual se describe a continuación:

No. Registro	Producto	Fabricante
102980	PROLIA 60 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA S.C.	AMGEN MANUFACTURING LIMITED

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) tiene registrado 1 reporte de sospecha de reacción adversa relacionada con el principio activo Denosumab, en el cual se reportan los siguientes efectos adversos: dolor y endurecimiento. De igual forma se ha elaborado 13 notas de seguridad de medicamentos de este medicamento publicada en la página web del Ministerio de Salud descrita a continuación:

- Nota de seguridad 0726/CNFV/DNFD, de 2 de julio de 2014, titulada “Denosumab: Fracturas atípicas raras y casos de hipocalcemia severa”.
- Nota de seguridad 0936/CNFV/DNFD de 31 de julio de 2014, titulada “Osteonecrosis de la mandíbula asociada al uso de Bifosfonatos, Corticosteroides, Inhibidores de Angiogénesis y Denosumab”.
- Nota de seguridad 1201/CNFV/DNFD de 29 de septiembre de 2014, titulada: “Denosumab: Riesgo de Osteonecrosis mandibular y casos de hipocalcemia”.
- Nota de seguridad 1448/CNFV/DNFD de 7 de noviembre de 2014, titulada: Seguridad de Denosumab: Minimización del Riesgo de Osteonecrosis Mandibular”.
- Nota de seguridad 0006/CNFV/DFV/DNFD de 06 de enero de 2016, titulada: “Denosumab: No hay evidencia de aumento de riesgo de eventos cardiovasculares”.
- Nota de seguridad 128/CNFV/DFV/DNFD de 22 de diciembre de 2016, titulada: “Denosumab contraindicado en pacientes con lesiones cicatrizadas de cirugía dental u oral debido al aumento en el riesgo de Osteonecrosis de la Mandíbula”.

- Nota de Seguridad 139/CNFV/DFV/DNFD de 23 de diciembre de 2016, titulada: No hay evidencia suficiente de pérdida auditiva y sordera con el uso de Denosumab”.
- Nota de seguridad 0113CNFV/DFV/DNFD de 9 de octubre de 2017, titulada: “Denosumab y el riesgo de Osteonecrosis del Conducto Auditivo Externo”.
- Nota de seguridad 0117/CNFV/DFV/DNFD de 9 de octubre de 2017, titulada: “Xgeva (Denosumab): Riesgo de fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento”.
- Nota de seguridad 068/CNFV/DFV/DNFD de 29 de agosto de 2018 titulada: “Xgeva (Denosumab): riesgo de hipercalcemia después de la interrupción del tratamiento”.
- Nota de seguridad 069/CNFV/DFV/DNFD de 29 de agosto de 2018, titulada: “Datos de estudios que demuestran nuevas neoplasias malignas primarias con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Xgeva® (Denosumab) en comparación con Ácido Zoledrónico”.
- Nota de seguridad 010-22/CNFV/DFV/DNFD de 19 de mayo de 2022, titulada: Denosumab: riesgo de hipercalcemia grave y potencialmente mortal por su uso no indicado en pacientes menores de 18 años”.
- Nota de seguridad 037-22//CNFV/DFV/DNFD de 23 de noviembre de 2022, titulada: “FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes de diálisis tratados con Prolia ® (Denosumab)”.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda:

- Seguir las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad relacionadas con un aumento de Riesgo de hipocalcemia grave en pacientes en diálisis o con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.
- Se les recomienda a los laboratorios con productos que contengan como principio activo Denosumab actualizar la monografía e inserto con esta nueva información de seguridad.
- Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota informativa.

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Comunicación de seguridad de medicamentos. Prolia (denosumab): Comunicación sobre la seguridad de los medicamentos: la FDA agrega un recuadro de advertencia sobre un mayor riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada [en línea] <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/prolia-denosumab-drug-safety-communication-fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia#:~:text=ISSUE%3A%20Based%20on%20a%20completed,%2C%20particularly%20patients%20on%20dialysis.> [consulta: 22/01/2024].

2. La FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes en diálisis que reciben el medicamento para la osteoporosis Prolia (denosumab). [en línea] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia> [consulta: 22/01/2024].
3. Base de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud. [Consultada: 22/01/2024].
4. Base de Datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia [consultada: 24/01/2024].

-----última línea-----

AP/ED