

0726/CNFV/DNFV

Panamá, 2 de julio 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: FRÁCTURAS ATÍPICAS RARAS Y CASOS DE HIPOCALCEMIA SEVERA.

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

Casos raros de fractura femoral atípica con uso a largo plazo

La **Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés)**, del reino Unido ha anunciado que las fracturas femorales atípicas han sido reportado raramente en pacientes con osteoporosis posmenopáusica recibiendo un tratamiento a largo plazo ($\geq 2,5$ años) con denosumab 60 mg (Prolia ©) en el estudio de extensión en curso abierto de fase 3 pivotal en la osteoporosis posmenopáusica (FREEDOM).

Durante el tratamiento con denosumab, los pacientes que se presentan con dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o en la ingle, deben ser evaluados por una fractura incompleta de fémur. La interrupción del tratamiento con denosumab se debe considerar si se sospecha de fractura de fémur atípica, mientras que se evalúa al paciente.

Se han confirmado dos casos de fractura femoral atípica. Estos hechos ocurrieron raramente (en $\geq 1/10\ 000$ a $<10/10\ 000$ pacientes), a partir de 8,928 sujetos expuestos a denosumab 60 mg en los estudios de pérdida de hueso. El riesgo de fracturas femorales atípica también existe para denosumab 120 mg (Xgeva ©). La naturaleza de las fracturas observadas con denosumab 60 mg es similar a las fracturas femorales atípicas vistas con la terapia con bifosfonatos a largo plazo.

Se le aconseja a los profesionales de la salud que la fracturas femoral atípica puede ocurrir con poco o ningún trauma en el regiones subtrocantéricas y región diafisaria del fémur y el fémur contralateral debe ser examinado en los pacientes tratados con denosumab que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral, como las fracturas femorales atípicos son a menudo bilaterales (como se ha observado en la evaluación de los bifosfonatos).

El denosumab 60 mg se administra una vez cada 6 meses para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con aumento del riesgo de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata en mayor riesgo de fracturas. Denosumab 120 mg se da una vez cada 4 semanas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, la radiación al hueso, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Hipocalcemia severa

La **Administración de Productos Terapéuticos (TGA, por sus siglas en inglés)**, en Australia recordó a los profesionales de la salud vigilar estrechamente a los pacientes tratados con denosumab (Prolia[®] y Xgeva[®]) por signos de hipocalcemia severa, que en algunos casos pueden ser fatal. Hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

Prolia[®] (60 mg) se da una vez cada 6 meses para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, y para el tratamiento de hombres con osteopenia que están recibiendo la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata no metastásico. Xgeva[®] (120 mg) se da una vez cada 4 semanas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

La hipocalcemia es un riesgo conocido con denosumab, especialmente en pacientes que:

- Están predispuestos a la hipocalcemia (por ejemplo, los que tienen un historial de hipoparatiroidismo, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, síndromes de mala absorción y escisión del intestino delgado).
- Tiene insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL / min)
- Están recibiendo diálisis.

Los signos y síntomas de hipocalcemia incluyen un estado mental alterado, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QTc.

La sección de efectos adversos de la información sobre el producto Prolia[®] se ha actualizado para asesorar a profesionales de la salud que los eventos raros de hipocalcemia severa sintomática, se ha reportado en pacientes con un mayor riesgo de hipocalcemia. La información sobre el producto fue también actualizada para especificar que las fracturas femorales atípicas han sido reportadas en pacientes que están siendo tratados con Prolia[®].

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, se encuentra registrado 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

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

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- 1) Durante el tratamiento con Denosumab los pacientes que presenten dolor inusual en el muslo, cadera o en la ingle deben ser evaluados por una fractura incompleta de fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento ante fracturas atípicas de fémur.
- 2) Los profesionales de la salud deben vigilar estrechamente la aparición de hipocalcemia severa en los pacientes bajo tratamiento con Denosumab, sobre todo en aquellas con fractura de riesgo como: insuficiencia renal grave, pacientes en diálisis, con hipoparatiroidismo, cirugías de tiroides y cirugía de paratiroides. Los signos y síntomas de hipocalcemia incluyen: estado mental alterado, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QT.

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.

P.D.: El objetivo de esta alerta 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 Bibliograficas

1. Who Pharmaceuticals Newsletter [en línea] <
http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo2_2013EC.pdf?ua=1
2. Who Pharmaceuticals Newsletter [en línea] <
http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo3_2013EC.pdf?ua=1
3. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] <
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.

SL -----última línea-----

“Cambio en la salud, un compromiso de todos”

APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

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