



0006/CNFV/DFV/DNFD  
6 de enero de 2016

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

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



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### **DENOSUMAB: NO HAY EVIDENCIAS DE AUMENTO DEL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES**

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 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 ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANKL), impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (células que favorecen la pérdida de masa ósea). 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.*

*Denosumab está indicado para:*

- ❖ *Tratar mujeres posmenopáusicas y hombres con huesos débiles y frágiles (osteoporosis) con alto riesgo de fractura de sus huesos (fractura).*
- ❖ *Aumentar la masa ósea en hombres con cáncer de próstata que no se ha propagado (no metastásico) y que están tomando medicamentos para bloquear la producción de hormonas masculinas (terapia de privación androgénica).*
- ❖ *Aumentar la masa ósea en mujeres con cáncer de mama que no se ha diseminado (metastásicos), que están tomando medicamentos para bloquear la producción de hormonas femeninas (terapia adyuvante con inhibidor de la aromatasa).*

El Ministerio de Salud de Canadá, inició una revisión de seguridad para evaluar el riesgo potencial de los problemas del corazón (eventos adversos cardiovasculares) asociados con el uso denosumab 60 mg. Este problema fue identificado durante una revisión de rutina de la información de seguridad proporcionada por el fabricante.

#### **Hallazgos de la Revisión de Seguridad:**

- ❖ En la revisión de seguridad, el término "eventos adversos cardiovasculares" se utilizó para explicar la enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca. La enfermedad coronaria ocurre cuando las placas de ateroma se acumulan en las arterias del corazón, lo que podría conducir a un ataque al corazón. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica en la que el músculo del corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo de sangre y oxígeno. La arritmia cardíaca se refiere a cualquier cambio en el ritmo normal de los impulsos eléctricos del corazón.
- ❖ Al 30 de junio de 2014, el Ministerio de Salud de Canadá identificó tres casos de problemas del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) como posiblemente relacionados con el bajo nivel de calcio en la sangre (hipocalcemia) debido a la utilización de denosumab. La hipocalcemia se sabe está asociada con el uso de denosumab, la información de prescripción de Canadá etiqueta este riesgo.
- ❖ En una revisión de los datos de seguridad internacionales proporcionados por el fabricante, la mayoría de los reportes de eventos adversos cardiovasculares ocurrieron en pacientes que tenían otros factores de riesgo preexistentes o donde la información sobre los pacientes era incompleta. Por consiguiente, era difícil determinar si los eventos adversos cardiovasculares fueron causados por el uso de denosumab o se deben a otras razones. En general, las pruebas no sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el uso de denosumab.

- ❖ Una revisión de la literatura científica y médica identificó cuatro artículos de investigación relacionados con el tema de los eventos adversos cardiovasculares asociados con el uso de denosumab. Sin embargo, la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares asociados con el uso de denosumab era comparable a placebo (píldora de azúcar). Como tal, el vínculo entre el uso de denosumab y los eventos adversos cardiovasculares no se pudo concluir.

#### Conclusiones:

En este momento, la evidencia disponible no apoya una asociación entre denosumab y el riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Además, el riesgo de niveles bajos de calcio en la sangre y sus efectos sobre el ritmo cardíaco (por ejemplo, la prolongación del intervalo QT) ya se describe en la información de prescripción para denosumab.

#### Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados 2 productos farmacéuticos que contienen como principio activo denosumab (Cuadro N° 1).

**Cuadro N°1. Medicamentos registrados en Panamá con el principio activo Denosumab**

<b>Nombre comercial</b>	<b>Registro Sanitario</b>	<b>Fabricante</b>
Xgeva 120 mg/1.7 mL solución inyectable s.c.	83595 Exp. 27/02/2018	Amgen Manufacturing Limited, de Puerto Rico; Titular: Glaxo Group Limited de Reino Unido
Prolia 60 mg/mL solución inyectable SC	80968 Exp. 28/03/2017	Amgen Manufacturing Limited, de Puerto Rico; Titular: Glaxo Group Limited de Reino Unido

**Fuente:** Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 06/01/2016.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido notificaciones de sospechas de reacción adversa asociadas a denosumab. Sin embargo, en ninguno de ellos se reporta eventos cardiovasculares.

#### Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar esta información de seguridad a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

#### Recomendaciones:

- ❖ **Mantenga la vigilancia ante la posible aparición de reacciones adversas asociadas a denosumab.**
- ❖ **Consulte en la página web del Ministerio de Salud, las siguientes notas de seguridad de medicamentos:**
  - **Nota 0726/CNFV/DNFD de 2 de julio de 2014, titulada. "Denosumab: fracturas atípicas raras y casos de hipocalcemia severa".**
  - **Nota 0936/CNFV/DNFD de 31 de julio de 2014, titulada: "Osteonecrosis de la mandíbula asociado con el uso de bifosfonatos, corticoesteroides, inhibidores de angiogénesis y denosumab".**
  - **Nota 1201/CNFV/DNFD de 29 de septiembre de 2014, titulada: Denosumab: riesgo de osteonecrosis mandibular y casos de hipocalcemia".**
  - **Nota 1448/CNFV/DNFD de 7 de noviembre de 2014, titulada: "Información de seguridad de denosumab: Minimización del riesgo de osteonecrosis mandibular".**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).**

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad de medicamentos y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

#### Fuentes de información consultadas:

1. Health Canada (Canadá). [en línea] <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia2-eng.php>>[Consulta: 6/01/2016]

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.

-----última línea-----MD

**"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"**

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)