

006-24/CNFV/DFV/DNFD

02 de febrero 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) – ACTUALIZACIÓN DE LA MONOGRAFÍA DEL PRODUCTO CON INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE EL RIESGO DE HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA GRAVE Y SEGURIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

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

El Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada) ha emitido una comunicación sobre la actualización de la monografía con información adicional sobre el riesgo de hipocalcemia sintomática grave y seguridad en pacientes pediátricos con el uso del medicamento Prolia (Denosunab) el cual se utiliza para tratar la osteoporosis. Las secciones de la monografía que han sido actualizadas son: Indicaciones, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas (Reacciones Adversas Post-comercialización), Farmacología Clínica (Farmacocinética, Poblaciones y Condiciones Especiales) e Información sobre Medicamentos para el Paciente.

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.

Recomendaciones para profesionales de la salud.

Riesgo de hipocalcemia.

- En el entorno posterior a la comercialización, se ha informado hipocalcemia sintomática grave (que resulta en hospitalización, eventos potencialmente mortales y casos fatales), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos para reducir el calcio.
- Si bien la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras semanas de inicio de la terapia, también puede ocurrir más tarde. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyen prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y alteración del estado mental.
- Se debe aconsejar a los pacientes que informen a sus médicos sobre cualquier síntoma de hipocalcemia, como parestesias o espasmos musculares, espasmos y calambres musculares.

Uso en Pediatría.

- Según los datos presentados y revisados por Health Canada, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Prolia en pacientes pediátricos; por lo tanto, Health Canada no ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

- En ensayos clínicos, se ha informado hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con denosumab. Algunos casos requirieron hospitalización y se complicaron con lesión renal aguda.

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 14 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)”.
- Nota de seguridad 005-24/CNFV/DFV/DNFD de 22 de enero de 2024, titulada: 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 recomienda:

- Seguir las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad relacionadas 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. Health Canada. Información sobre productos de salud: enero de 2024 [en línea] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/january-2024.html#fn2> [consulta: 01/02/2023].
2. Base de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud. [Consultada: 01/02/2024].
3. Base de Datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia [consultada: 01/02/2024].

-----última línea-----AP/ED