

010-22/CNFV/DFV/DNFD
19 de mayo de 2022.

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: MAGISTRA ELVIA LAU
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

DENOSUMAB: RIESGO DE HIPERCALCEMIA GRAVE Y POTENCIALMENTE MORTAL POR SU USO NO INDICADO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS.

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 EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha informado hipercalcemia grave y potencialmente mortal con denosumab 60mg en niños y adolescentes en ensayos clínicos para la osteogénesis imperfecta y durante el uso no indicado en la etiqueta.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2) que previene la pérdida ósea al bloquear el receptor RANK en la superficie de los precursores de osteoclastos y los osteoclastos, lo que reduce la degradación ósea. Al hacer esto, los huesos se vuelven más fuertes y menos propensos a romperse fácilmente.

La osteoporosis es una enfermedad que adelgaza y debilita los huesos. Sus huesos se vuelven frágiles y se quiebran fácilmente, especialmente los de la cadera, espina vertebral y muñeca.

Denosumab 60mg está indicado para su uso en adultos:

- con osteoporosis y otras condiciones de pérdida ósea.
- para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres con mayor riesgo de fracturas.
- para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la terapia con glucocorticoides sistémicos a largo plazo o la ablación hormonal en el cáncer de próstata, en pacientes con mayor riesgo de fracturas.

Denosumab 120 mg está indicado para el tratamiento de:

- adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes irresecable o en los que es probable que la resección quirúrgica provoque una morbilidad grave.
- adultos para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radiación al hueso, compresión de la médula espinal o cirugía al hueso) con neoplasias malignas avanzadas que involucran el hueso.

Al fortalecer los huesos, el denosumab se ha asociado con niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).

- Denosumab 120mg también se ha asociado con niveles elevados de calcio en la sangre (hipercalcemia) después de suspender el tratamiento

(hipercalcemia de rebote) en pacientes con tumor óseo de células gigantes.

Casos de hipercalcemia en niños y adolescentes con denosumab 60mg

Se han notificado casos de hipercalcemia grave y potencialmente mortal que requirieron hospitalización y se complicaron con una lesión renal aguda en niños y adolescentes menores de 18 años que recibieron 60 mg de denosumab en ensayos clínicos.

Estos ensayos clínicos investigaban el tratamiento con denosumab en pacientes menores de 18 años con osteogénesis imperfecta.

La osteogénesis imperfecta es un grupo de condiciones hereditarias raras que causan huesos muy frágiles.

En todo el mundo, también tienen conocimiento de 20 informes de sospechas de eventos adversos de hipercalcemia informados hasta el 26 de agosto de 2021, durante el tratamiento no aprobado con denosumab en niños y adolescentes menores de 18 años. Los informes incluyeron casos en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta, así como en aquellos con otras condiciones. También existe un pequeño número de informes de hipercalcemia en pacientes menores de 18 años después de suspender el tratamiento (hipercalcemia de rebote).

Los síntomas de la hipercalcemia incluyen sed excesiva, micción excesiva, somnolencia, confusión, pérdida de concentración, náuseas o vómitos, estreñimiento y debilidad muscular. La hipercalcemia grave puede causar problemas renales graves (lesión renal aguda), coma, alteraciones del ritmo cardíaco y paro cardíaco.

Revisión y actualizaciones de las recomendaciones

Una revisión europea reciente evaluó estos casos de hipercalcemia grave y recomendó advertencias más estrictas contra el uso de denosumab en niños y adolescentes menores de 18 años. Se consideró esta revisión junto con los datos de seguridad y están de acuerdo en que la información del producto debe actualizarse.

El Resumen de las Características del Producto (SmPC) de denosumab se ha actualizado para recomendar que denosumab 60 mg no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años debido a problemas de seguridad relacionados con la hipercalcemia grave. También existen advertencias de que la inhibición de RANK/ligando RANK (RANKL) en estudios con animales puede estar asociada con la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción dental.

Denosumab 120 mg y riesgos de hipercalcemia clínicamente significativa

La ficha técnica de denosumab advierte que la hipercalcemia clínicamente significativa es un riesgo conocido después de interrumpir la administración de 120 mg de denosumab en pacientes con esqueletos en crecimiento. Debido a los riesgos, no se recomienda denosumab 120 mg en pacientes con esqueletos en crecimiento.

También se ha informado hipercalcemia clínicamente significativa en adolescentes y adultos con esqueleto maduro por tumor óseo de células gigantes, que a veces ocurre semanas o meses después de la interrupción del tratamiento (hipercalcemia de rebote).

Consejos para los profesionales de la salud

- Denosumab 60 mg está autorizado para su uso solo en adultos (mayores de 18 años) para el tratamiento de la osteoporosis y otras condiciones de pérdida ósea

- Se ha notificado hipercalcemia grave y potencialmente mortal con el uso de 60 mg de denosumab en niños y adolescentes en ensayos clínicos y durante el uso no indicado en la etiqueta.
- Se produjeron casos de hipercalcemia durante el tratamiento o en las semanas o meses posteriores a la última dosis.
- denosumab 60 mg no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años

Consejos para que los profesionales de la salud den a los pacientes o a los padres y cuidadores:

- Denosumab 60 mg es un medicamento en adultos para tratar la osteoporosis y otras afecciones asociadas con el adelgazamiento de los huesos y un mayor riesgo de fracturas.
- han habido casos graves de hipercalcemia (aumento del calcio en la sangre) en niños y adolescentes que reciben tratamiento con denosumab fuera de las indicaciones actualmente aprobadas
- los pacientes menores de 18 años que toman denosumab y sus padres o cuidadores deben hablar con su especialista sobre lo que esto significa para ellos.

Situación en Panamá

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas de medicamentos conteniendo denosumab no relacionadas con las afectaciones señaladas en esta nota de seguridad.

Hasta el momento el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido una Nota de Seguridad del medicamento denosumab.

- Nota N°068 CNFV/DFV/DNFD del 29 de agosto de 2018 titulada: Xgeva (Denosumab) riesgo de hipercalcemia después de la interrupción del tratamiento.
- Nota N° 069/CNFV/DFV/DNFD del 29 de agosto de 2018 titulada- Datos de estudios muestran nuevas neoplasias malignas primarias con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Xgeva (Denosumab) en comparación con Ácido Zoledrónico.
- Nota N° 0117/CNFV/DFV/DNFD del 9 de octubre de 2017 titulada- Xgeva (Denosumab) riesgo de fracturas vertebrales múltiples (FVM) Después de la Interrupción del Tratamiento.
- Nota N°0113/CNFV/DFV/DNFD del 09 de octubre de 2017 titulada Denosumab y el riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo.
- Nota N°0128/CNFV/DFV/DNFD del 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 N°0139/CNFV/DFV/DNFD del 23 de diciembre de 2016 titulada: No hay evidencia suficiente de pérdida auditiva y sordera con el uso de Denosumab.
- Nota N°006/CNFV/DFV/DNFD del 22 de diciembre de 2016 titulada: Denosumab: no hay evidencias de aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.
- Nota N°1448/CNFV/DFV/DNFD del 7 de noviembre de 2014 titulada: Minimización del Riesgo de Osteonecrosis Mandibular.
- Nota N°1201/CNFV/DFV/DNFD del 29 de septiembre de 2014 titulada: Riesgo de Osteonecrosis Mandibular y casos de hipocalcemia.
- Nota N°0936/CNFV/DFV/DNFD del 31 de julio de 2014 titulada: Osteonecrosis de la mandíbula asociado con el uso de Bifosfatos, Corticosteroides, Inhibidores de Angiogénesis y Denosumab.
- Nota N°0796/CNFV/DFV/DNFD del 2 de julio de 2014 titulada: Denosumab: Fracturas atípicas raras y de hipocalcemia severa.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada en esta nota de seguridad. A los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Solicitar a los fabricantes del producto incluir en la monografía e insertos la información de seguridad antes señalada, para así advertir oportunamente sobre los riesgos con el uso de este medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Al reportar, proporcione la mayor cantidad de información relevante posible, entre ellas la información sobre el número de lote, fechas del tratamiento, el historial médico, descripción de los medicamentos concomitantes, las fechas de inicio y finalización de la reacción adversa y la marca del producto.

Fuentes Bibliográficas

- La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) [En línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-60mg-prolia-should-not-be-used-in-patients-under-18-years-due-to-the-risk-of-serious-hypercalcaemia> > [Consultada: 19/05/2022].
- Medline Plus de Estados Unidos. [En línea] < <https://medlineplus.gov/spanish/osteoporosis.html> > [Consultada: 19/05/2022].
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [en línea] [Consultada: 19/05/2022].

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----