



JRS/CMC/CGL

JP Y

Santiago, 27 de Agosto de 2012

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD SOBRE DENOSUMAB DIRIGIDA A LOS MÉDICOS

Riesgo de hipocalcemia sintomática grave con el uso de Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 con gran afinidad y especificidad por el RANKL (Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa- β)¹, molécula que participa en el metabolismo óseo activando los osteoclastos y, por lo tanto, la degradación ósea², y está aprobado en nuestro país para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y para el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal que padecen cáncer prostático o mamario³.

En Mayo de 2012, la Agencia canadiense de medicamentos, Health Canada⁴, autorizó el envío de una carta a los profesionales médicos por parte del laboratorio productor del medicamento Xgeva®, correspondiente a denosumab 120 mg, en la cual se informaba de casos de hipocalcemia sintomática severa, los cuales se habrían producido en una tasa estimada de 1 a 2%, incluyendo algunos casos fatales. Estos casos se habrían manifestado con signos y síntomas que incluyeron alteración del estado mental, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QTc, y se asociaron temporalmente con el uso Xgeva®, cuando el calcio sérico cursó con niveles reducidos. Además, la carta entrega como antecedentes que, durante los ensayos clínicos, el 3,1% de los pacientes que recibieron tratamiento con Xgeva® presentaron hipocalcemia grave (calcio sérico <7 mg/dL o <1,75 mmol/L). La carta recomienda informar a los pacientes tratados con Xgeva®, de los síntomas y de la necesidad de buscar atención médica inmediata si ellos se presentan.

Junto a la carta anterior, Health Canada procedió a informar a los profesionales médicos, que el riesgo de hipocalcemia sintomática severa entre los pacientes que reciben Xgeva® puede ser minimizado con medidas como: corregir estados pre-existentes de hipocalcemia antes de iniciar la terapia; complementar a los pacientes con calcio y vitamina D, a menos que estén presentando hipercalcemia; monitorizar los niveles de calcio durante la terapia; pesquisar factores de riesgo de hipocalcemia en pacientes que reciben el medicamento; y considerar que los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min o en diálisis) están en un riesgo mayor de desarrollar hipocalcemia, en ausencia de suplementos de calcio.

También en Mayo de 2012, la agencia japonesa de medicamentos, PMBA, hizo eco de la información dada a conocer por el titular del producto, señalando que los profesionales sanitarios deben medir los niveles de electrolitos, incluyendo el calcio sérico, antes de la administración de la droga y periódicamente durante ella, y que un manejo apropiado de esta terapia incluye la reposición de calcio y vitamina D⁵.

En nuestro país existe un (1) producto farmacéutico con registro sanitario vigente con denosumab, en presentación de 60 mg³, lo que corresponde a una formulación distinta



a la del producto involucrado en los casos reportados por Health Canada, ya que contiene la mitad de la dosis de dicho producto (60 mg) y está destinado a indicaciones diferentes. Por otra parte, la base de datos de sospechas de reacciones adversas del Subdepartamento Farmacovigilancia, no registra reportes de ningún tipo para el medicamento denosumab⁶.

Si bien las alertas generadas en las agencias de Canadá y Japón involucran una formulación del medicamento denosumab no presente en el país, no se puede descartar que los efectos adversos descritos para ese producto puedan producirse también con la formulación presente en Chile. Por lo tanto, el Instituto de Salud Pública ha resuelto emitir esta nota informativa, que da cuenta de los potenciales efectos adversos a nivel del metabolismo del calcio que pudieran producirse con denosumab, y recomienda que se monitorice cuidadosamente los niveles plasmáticos de calcio en los pacientes que lo reciben, especialmente de aquellos que puedan presentar factores de riesgo para hipocalcemia.

Los médicos que prescriben denosumab debieran tener presente las siguientes consideraciones:

- ✓ Denosumab es un medicamento que puede afectar de forma severa los niveles plasmáticos de calcio, por lo cual se recomienda monitorizar los niveles de calcio previo y durante la terapia. La hipocalcemia severa es un cuadro grave que puede manifestarse con sintomatología como alteración del estado mental, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QTc.
- ✓ Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min o en diálisis) están en un riesgo mayor de desarrollar hipocalcemia, en ausencia de suplementos de calcio, por lo que requieren una monitorización más estrecha.
- ✓ Si se produce hipocalcemia al recibir este fármaco, o si se estima apropiado, puede implementarse la reposición de calcio y vitamina D en los pacientes que reciben este medicamento.

La seguridad de este medicamento continuará siendo monitorizada y se comunicará oportunamente cualquier nueva información al respecto. Conforme a lo anterior, se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar al Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos – ANAMED – del Instituto de Salud Pública de Chile, toda sospecha de reacción adversa asociada a productos farmacéuticos que contengan denosumab.


DRAS. MARÍA TERESA VALENZUELA BRAVO
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA





Referencias

1. Rxlist. The Internet Drug Index. [Consultado el 02.08.2012]. <http://www.rxlist.com/prolia-drug.htm>.
2. Metabolismo óseo: actualización. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina - N° 117 - Julio 2002. http://med.unne.edu.ar/revista/revista117/m_oseo.html.
3. Base de Datos Institucional GICONA. [Consultado el 02.08.2012]. Reg.B-2198-11.
4. Health Canada. XGEVA (denosumab) - Risk of Severe Symptomatic Hypocalcemia, Including Fatal Cases - For Health Professionals. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/xgeva_hpc-cps-eng.php
5. PMBA. Alert for the use of RANMARK® (Denosumab) and a risk of severe hypocalcaemia. www.pmda.go.jp/english/.../20120515-1_risk.pdf.
6. Base de datos de sospechas de reacciones adversas. Centro Nacional de Farmacovigilancia. [Consultada el 19.06.2012].