

Madrid, 4 de septiembre de 2014

El Consejo General Informa

Alerta Sanitaria AEMPS: “DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA”

Se recomienda a los profesionales sanitarios adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición de osteonecrosis mandibular y/o hipocalcemia como son:

- **Osteonecrosis mandibular:** revisión y mantenimiento de la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento, evitando durante el mismo procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo. No se debe iniciar el tratamiento con denosumab en pacientes con patologías odontológicas que requieran cirugía o que no se hayan recuperado aún de una cirugía maxilofacial previa.
- Hipocalcemia: corregir la hipocalcemia preexistente si fuera el caso, utilizar los suplementos de calcio y vitamina D necesarios y seguir las recomendaciones sobre monitorización de la calcemia según los medicamentos (Prolia®/Exgeva®) indicación y el tipo de paciente.

Según la información facilitada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que debido a su mecanismo de acción conduce a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España con denosumab: Prolia® y Xgeva® (pueden consultarse sus fichas técnicas en www.aemps.gob.es):

- Prolia® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.
- Xgeva® está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

La osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento. Los casos de hipocalcemia grave,

pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.



Dados los riesgos que acaban de exponerse en relación con denosumab, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

1. En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

- **Antes de iniciar tratamiento con denosumab:**
 - **deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.**
 - **se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.**
- **No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial previa.**
- **Durante el tratamiento con denosumab:**
 - **Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.**
 - **Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).**
- **Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano máxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.**

2. En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- **Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la hipercalcemia preexistente.**
- **Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.**
- **La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:**
 - **Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva®, así como de cada dosis de Prolia®.**
 - **Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva®, así como en aquellos tratados con Prolia® con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).**
 - **En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.**
- **Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente](http://www.centrofarmacovigilancia.gva.es)  del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponibles en la web www.notificaRAM.es .