



Informe de seguridad

Medicamentos y Productos Biológicos

Informe de Seguridad No. 185-2020
Bogotá, 27 Agosto 2020

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad:

Asunto: Riesgo potencial de hipercalcemia después de la interrupción del tratamiento con denosumab

Principio Activo: Denosumab

No. identificación interna del Informe de Seguridad: MIS1904 - 292

Enlace Relacionado

Descripción del caso

Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al activador del receptor del factor nuclear kappa-B ligando (RANKL) y bloquea la interacción del ligando con los receptores RANK, inhibiendo así la activación de osteoclastos, precursores de osteoclastos y células gigantes similares a osteoclastos, lo que interfiere con la maduración, la función y la supervivencia de los osteoclastos. En consecuencia, se reduce la resorción ósea.

Agencias de referencia como MHRA, FDA y EMA, entre otras, han advertido sobre la notificación de casos raros de hipercalcemia clínicamente significativa después de la interrupción de denosumab, por lo anterior, han actualizado el resumen de las características del producto para incluir este riesgo

Antecedentes

En junio de 2018 la agencia del Reino Unido MHRA, publicó un anuncio de seguridad sobre el riesgo de hipercalcemia clínicamente significativa después de la interrupción de denosumab.

Se han notificado casos de hipercalcemia clínicamente significativa (hipercalcemia de rebote) hasta 9 meses después de la interrupción del tratamiento con denosumab para el tumor de células gigantes de hueso.

Situación en Colombia

En el periodo comprendido entre 2002 y abril de 2019 no se han reportado casos de hipercalcemia secundaria a la suspensión del medicamento.

Situación a Nivel Mundial:

Se realiza revisión de la base de datos de Vigilyze y no se evidencian reportes de casos de hipercalcemia secundaria a la suspensión del medicamento.

Revisión de literatura

La hipocalcemia es un efecto secundario bien conocido del tratamiento con denosumab, pero se ha identificado que puede producirse hipercalcemia posterior a la interrupción del tratamiento, aunque los mecanismos no se conocen bien, se ha identificado un aumento transitorio de los marcadores de resorción ósea por encima de la línea de base.

S. Koldkjær et al proponen que la disminución en la supresión del recambio óseo con el número de dosis (ya sea en un período largo o corto) es causada por un aumento de la producción de RANKL. El aumento de la producción de RANKL y la acumulación potencial de RANKL conducirá a una activación de rebote del recambio óseo, cuando se agote el efecto de la última administración de denosumab, lo que estará acompañado de hipercalcemia.

La hipótesis sobre la hipercalcemia secundaria a la suspensión del denosumab es debido a un aumento de la resorción ósea por la actividad de los osteoclastos luego de la pérdida del efecto inhibitor de denosumab en la maduración y la función de los osteoclastos en presencia de hueso osteopetrótico. Lo anterior explica por qué no se ha informado casos de hipercalcemia relacionada

La hipercalcemia por rebote después de la terapia con denosumab puede ser más probable en un niño inmaduro esqueléticamente que en un adulto debido a la mayor tasa de metabolismo óseo en un niño en crecimiento.

Análisis y conclusiones

Se encuentra una asociación con la suspensión de la terapia con denosumab y la presentación de hipercalcemia.

Se han notificado casos de hipercalcemia clínicamente significativa que requieren hospitalización, algunos casos han presentado hipercalcemia de rebote hasta 9 meses después de la interrupción del tratamiento.

Información para profesionales de la salud

- Se han notificado casos de hipercalcemia clínicamente significativa hasta 9 meses después de la interrupción del tratamiento con denosumab.
- Controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipercalcemia después de la interrupción, considerar la evaluación periódica del calcio sérico y evaluar los requisitos de suplementos de calcio y vitamina D del paciente.
- Denosumab no se recomienda en pacientes con esqueletos en crecimiento
- Es esencial brindar un seguimiento intensivo y un monitoreo cuidadoso durante y después de la suspensión del denosumab. Se requieren estudios adicionales para establecer una estrategia de tratamiento para aplicar el tratamiento con denosumab en pacientes pediátricos.
- En caso de presentarse hipercalcemia posterior a la interrupción del tratamiento con denosumab, repórtelo al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

Información para pacientes y cuidadores

- Si usted estaba en manejo con denosumab presenta síntomas como sed excesiva, fatiga, somnolencia, confusión, pérdida de concentración, depresión, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor muscular y/o óseo, consulte a su médico tratante.

Referencias Bibliográficas

1. Serrano G. y cols. Pustulosis exantemática generalizada aguda de evolución tórpida asociada a terbinafina, Folia dermatol. Perú 2009; 20 (2): 77-82
2. Van Caester LR et al. Pustulosis exantemática generalizada aguda secundaria a haloperidol, Med Cutan Iber Lat Am 2018; 46 (1): 63-67.
3. Cristián Navarrete-Dechent, et al, Pustulosis exantemática generalizada aguda asociada a Mycoplasma pneumoniae: reporte de un caso, Rev Chilena Infectol 2016; 33 (1): 66-70
4. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L, Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. Eur J Dermatol. 2010 Jul;20(4):425-33. Epub 2010 Jun 14.

Si desea obtener mayor información comuníquese con el Invima a los siguientes correos electrónicos.

invimafv@invima.gov.co

En los siguientes enlaces podrá acceder directamente a la información de su interés en la página web del Invima.

Realizar peticiones, quejas, reclamos, denuncias o sugerencias:

<https://goo.gl/sHN2L8>

Consultar registros sanitarios:

<https://goo.gl/cg9eAL>

Reporte eventos adversos:

Realizar reportes en línea de eventos adversos

Farmacovigilancia:

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

Tecnovigilancia:

<https://goo.gl/pr2p83>

Reactivovigilancia:

<https://reactivoenlinea.invima.gov.co/ReactivoVigilanciaWeb/>