

*Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios*

Septiembre de 2014

***Denosumab 120 mg (▼XGEVA®): Información actualizada con el fin de minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia***

Estimado Profesional Sanitario,

Amgen S.A., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle sobre la actualización de la información y de las recomendaciones para minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia durante el tratamiento con XGEVA®.

**Resumen**

**Osteonecrosis mandibular (ONM)**

- La ONM es una reacción adversa frecuente en pacientes tratados con XGEVA®.
- Se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con XGEVA®.
- No debe iniciarse tratamiento con XGEVA® en pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran de cirugía, ni en pacientes que no se han recuperado después de una cirugía maxilofacial.
- Se debe recomendar a todos los pacientes que reciban tratamiento con XGEVA® que mantengan una buena higiene bucal, se sometan a revisiones dentales rutinarias y comuniquen inmediatamente cualquier anomalía o malestar bucal, como movilidad dental, dolor o inflamación durante el tratamiento.

## **Hipocalcemia**

- **La hipocalcemia  $\geq$  grado 3 es una reacción adversa frecuente en pacientes tratados con XGEVA<sup>®</sup>. El riesgo de que se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente.**
- **Antes de iniciar el tratamiento con XGEVA<sup>®</sup>, deberá corregirse la hipocalcemia preexistente.**
- **Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D a menos que presenten hipercalcemia.**
- **La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:**
  - **Antes de administrar la dosis inicial de XGEVA<sup>®</sup>**
  - **Dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial**
  - **En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia**
- **Se debe considerar la monitorización clínica de los niveles de calcio más frecuentemente durante el tratamiento, en pacientes con factores de riesgo para hipocalcemia (p. ej. insuficiencia renal grave, aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) o en aquellos casos donde esté indicado según la condición clínica del paciente.**
- **Se debe recomendar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.**

## **Información adicional**

XGEVA<sup>®</sup> 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.

## **Osteonecrosis mandibular**

La osteonecrosis de mandíbula es una enfermedad en la que existe hueso necrótico, expuesto en la región maxilofacial, que persiste durante más de ocho semanas. La etiología de la ONM no está clara, pero podría asociarse a la inhibición del remodelado óseo.

Los factores de riesgo conocidos de ONM incluyen: procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones dentales, implantes dentales, cirugía maxilofacial), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente. Otros factores de riesgo de ONM son: neoplasias, infecciones, edad avanzada, tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello), fumar y

tratamiento previo con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con denosumab, los pacientes deben evitar, si es posible, someterse a procedimientos dentales invasivos.

En pacientes con factores de riesgo para ONM, se debe realizar una valoración individual del balance beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con XGEVA<sup>®</sup>.

En ensayos clínicos de XGEVA<sup>®</sup>, se observó que la incidencia de ONM fue más alta con una mayor duración de la exposición. La incidencia de ONM confirmada ajustada por año-paciente fue del 1,1 % durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y 4,6% en años posteriores. Se excluyeron de los ensayos clínicos aquellos pacientes que presentaron un historial previo de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requería una cirugía maxilofacial, cirugía maxilofacial / dental no curada, o cualquier procedimiento dental invasivo planeado.

Para pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se debe establecer un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, se sometán a revisiones dentales rutinarias y comuniquen inmediatamente cualquier anomalía o malestar bucal, como movilidad dental, dolor o inflamación durante el tratamiento con XGEVA<sup>®</sup>. Se debe remitir a los pacientes al prospecto para información sobre los síntomas de la ONM.

## **Hipocalcemia**

Denosumab inhibe la resorción ósea de los osteoclastos, disminuyendo de ese modo la liberación de calcio de los huesos al torrente sanguíneo.

Se han notificado casos de hipocalcemia sintomática grave, incluyendo casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con XGEVA<sup>®</sup>.

Durante los ensayos clínicos, la hipocalcemia grave (calcio sérico corregido  $< 7$  mg/dL o  $< 1,75$  mmol /L) ocurrió en un 3,1% de los pacientes que recibían tratamiento con XGEVA<sup>®</sup>.

La mayoría de los casos de hipocalcemia sintomática grave han ocurrido en las primeras semanas de iniciar el tratamiento. El riesgo de que los pacientes tratados con XGEVA<sup>®</sup> desarrollen hipocalcemia aumenta a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer no avanzado, el 19% de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) y un 63% de pacientes en tratamiento de diálisis, desarrollaron hipocalcemia a pesar de los suplementos de calcio. La incidencia global de hipocalcemia clínicamente relevante fue de 9 %.

Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen los síntomas sugestivos de hipocalcemia. Entre las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática grave se incluyeron prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental (incluyendo coma). Los síntomas de hipocalcemia observados en los ensayos clínicos incluyeron parestesias o rigidez muscular, sacudidas, espasmos y calambres musculares.

La información detallada de denosumab está disponible en la página web de la EMA: <http://www.ema.europa.eu>

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas con el uso de XGEVA®

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que implica que es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a su uso. Podrá encontrar más información sobre este tipo de medicamentos en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm)

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de XGEVA® (denosumab) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia por tarjeta amarilla o bien a través del formulario electrónico disponible en <http://www.notificaRAM.es>. Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Amgen en España (Tel.: 93 600 19 00).

#### Información adicional sobre esta comunicación

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional sobre la seguridad de XGEVA® (denosumab), por favor contacte con el Servicio de Información Médica de Amgen en España (Tel. 900 850 153).

Un cordial saludo,

Dr. José Luis Motellón  
Director Médico  
Amgen S.A.

**Anexo: Texto revisado de la Ficha Técnica**