



GABINETE DIRECCIÓN
DEPARTAMENTO JURÍDICO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
LPR / ASN / JLC / JRS / VVG / MAG / DLU / AC



INSTRUYE ACTUALIZAR FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE, EN LA FORMA QUE INDICA, PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN DENOSUMAB EN SU COMPOSICIÓN.

RM

RESOLUCION EXENTA RM N° _____

SANTIAGO,

05855 . 07. 11. 2023

VISTO: estos antecedentes:

1. La alerta de seguridad de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, MHRA) del Reino Unido publicada el 21 de junio de 2017, la cual indica que denosumab se ha asociado a riesgo de osteonecrosis de la mandíbula y osteonecrosis del conducto auditivo externo;
2. El comunicado enviado al ISP el 01 de agosto del 2017 por GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica informando la actualización de la información de seguridad del medicamento Denosumab (Xgeva solución inyectable 70 mg/mL) asociándolo a un riesgo de fracturas vertebrales múltiples después de la suspensión del tratamiento;
3. La publicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), del 5 de junio de 2019, en donde se puntualizó que los casos notificados de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo tras la suspensión del tratamiento fueron observados en un subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa;
4. Los registros sanitarios vigentes que contienen el principio activo denosumab en su formulación, cuyos antecedentes técnicos se encuentran contenidos en la base de datos GICONA, del Instituto de Salud Pública de Chile;
5. Las fichas técnicas de productos registrados y vigentes que contienen denosumab en su formulación, dispuestas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la MHRA de Reino Unido, las que contienen información detallada respecto de las reacciones adversas osteonecrosis de la mandíbula y del conducto auditivo externo y riesgo de fracturas vertebrales múltiples después de la suspensión del tratamiento;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, el artículo 96 del Código sanitario establece que el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en el Código Sanitario y sus reglamentos.

SEGUNDO: Que, el principio activo denosumab corresponde a un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) indicado en Chile, de acuerdo a sus registros farmacéuticos, para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica, pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario, osteoporosis en hombres con alto riesgo de fractura y osteoporosis inducida por glucocorticoides, así como para la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con mieloma múltiple o con metástasis óseas de tumores sólidos, en adultos o adolescentes con esqueleto maduro para el

tratamiento de tumor óseo de células gigantes no resecable o cuando la resección quirúrgica puede provocar morbilidad y para el tratamiento de hipercalcemia maligna refractaria a bifosfonato intravenoso;

TERCERO: Que, la osteoporosis es una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura. Las fracturas producen un aumento de la morbilidad y mortalidad, alteran la vida del paciente, causando dolor, discapacidad y pérdida de independencia, además de altos costos para los pacientes, sus familias y para el sistema de salud;

CUARTO: Que, se ha identificado la posibilidad de aparición de reacciones adversas asociadas a trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo como osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis del conducto auditivo externo y fracturas vertebrales múltiples posterior a la suspensión del tratamiento;

QUINTO: Que, en la revisión de los folletos nacionales de productos que contienen denosumab se pudo corroborar que, tanto folletos de información al paciente como al profesional carecen de esta información, mientras que, en otros, resulta insuficiente o no se establece claramente;

SEXTO: Que, el Centro Nacional de Farmacovigilancia, desde el año 2017 al 31 de julio de 2023, ha recibido 19 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a denosumab, de las cuales 5 corresponden a osteonecrosis mandibular y una a fractura del miembro inferior;

SÉPTIMO: Que, en ese contexto resulta apropiado traer a colación la disposición del artículo 64, del Decreto Supremo N° 3/2010, del Ministerio de Salud, donde se faculta al Instituto para, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia.

OCTAVO: Que, en razón de lo anterior, el Instituto de Salud Pública se encuentra habilitado y se ha formado la convicción para exigir incluir advertencias de uso sobre las complicaciones abordadas en los puntos previos en los folletos informativos, tanto al paciente como al profesional, de todos los productos farmacéuticos que contienen denosumab, incluyéndose en la exigencia tanto a los titulares de los registros sanitarios vigentes como a los productos que se encuentren actualmente en trámite de registro, o que se registren con posterioridad a la presente resolución; y

TENIENDO PRESENTE; Las disposiciones de los artículos 96° y 97° del Código Sanitario; los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por Decreto Supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del D.F.L. N° 1 de 2005; y la Resolución 7, de 2019, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el Decreto Exento N°32, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la presente resolución:

RESOLUCIÓN:

1. ESTABLÉCESE que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo denosumab en su composición, deberán incluir en los folletos de información al profesional y al paciente, la información que, en cada caso, se indica a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Advertencias y Precauciones

Osteonecrosis mandibular (ONM):

Se han notificado de forma frecuente casos de ONM en pacientes en tratamiento con denosumab. El tratamiento se debe retrasar en los pacientes que presenten lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- Potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulativa de tratamiento de resorción ósea.
- Cáncer, comorbilidades (por ejemplo, anemia, coagulopatías, infección), fumar.
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- Higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, procedimientos dentales invasivos, (p. ej. extracciones dentales).

Se debe aconsejar a todos los pacientes mantener una buena higiene bucal, someterse a revisiones dentales rutinarias y notificar inmediatamente cualquier síntoma oral durante el tratamiento con denosumab, como movilidad dental, dolor o inflamación, o úlceras que no se curan o que supuran. Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de denosumab.

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

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Riesgo de fracturas vertebrales múltiples después de la suspensión del tratamiento.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir el tratamiento con denosumab sin indicación previa del médico. Cuando se suspenda el tratamiento, se debe evaluar el riesgo específico de fracturas vertebrales múltiples para cada paciente.

Hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal avanzada o que reciben diálisis.

Se deben tener en cuenta los riesgos de hipocalcemia con el uso de denosumab en pacientes de diálisis. Cuando se utilice denosumab en estos pacientes, un suplemento adecuado de calcio y vitamina D y el monitoreo frecuente del calcio en la sangre, pueden ayudar a disminuir la probabilidad o la gravedad de estos riesgos. Aconseje a los pacientes de diálisis que busquen ayuda inmediatamente si experimentan síntomas de hipocalcemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Advertencias y Precauciones

Osteonecrosis Mandibular (ONM):

Se han comunicado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) (daño en los huesos de la mandíbula) en pacientes que han usado este medicamento. Es importante intentar prevenir el desarrollo de la ONM, ya que puede ser una enfermedad dolorosa que puede ser difícil de tratar. Puede tener mayor riesgo de presentar ONM, si:

- Está recibiendo quimioterapia, está tomando esteroides o se está sometiendo a un procedimiento dental.
- No ha recibido atención dental de rutina, tiene enfermedad de las encías o ha tomado denosumab por largo tiempo.

Antes de recibir tratamiento con denosumab, debe informar a su médico si presenta algún problema en la boca o los dientes. Su médico debe retrasar el inicio de su tratamiento en caso de que tenga heridas sin cicatrizar producidas por procedimientos dentales o cirugía bucal y recomendar un examen dental antes de iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si utiliza prótesis dental, debe asegurarse de que esta se ajuste adecuadamente. Si está en tratamiento dental o se va a someter a cirugía dental, informe a su médico y dentista.

Contacte a su médico y dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en su boca o dientes como dientes móviles, dolor o inflamación, o úlceras que no curan o que supuran durante el tratamiento con denosumab.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Es posible que presente mayor riesgo de desarrollar este problema, si:

- Está recibiendo quimioterapia, está tomando esteroides o presenta alguna infección o lesión en el oído.

Contacte a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con denosumab experimenta algún problema en el oído como dolor, inflamación, secreción o infección crónica.

Riesgo de fracturas vertebrales múltiples después de la suspensión del tratamiento.

No debe interrumpir el tratamiento con denosumab sin indicación médica. El riesgo de fracturas vertebrales deberá ser evaluado por su médico al suspender el tratamiento con denosumab.

Hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal avanzada o que reciben diálisis.

Informe a su médico si experimenta algún síntoma de niveles bajos de calcio en la sangre, como hormigueo o entumecimiento inusual en las manos, brazos, piernas o pies, espasmos o calambres musculares dolorosos, espasmos en la laringe o en los pulmones que causan dificultad para respirar; vómitos, convulsiones o ritmo cardíaco irregular. No debe interrumpir el tratamiento con denosumab sin indicación médica, ya que la interrupción puede empeorar su condición ósea.

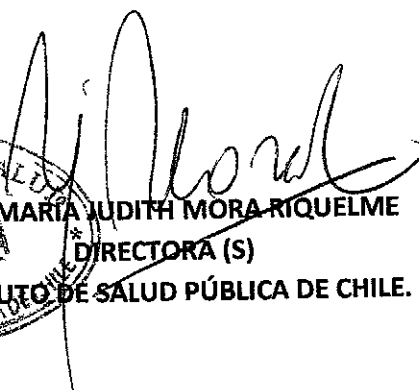
2. DETERMÍNASE que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que a continuación se indican, deberán, en caso que sus folletos no cumplan con lo instruido en el punto anterior, someter a la aprobación de este Instituto, la modificación de los folletos de información al profesional y al paciente que incluyan los aspectos

señalados anteriormente, en un plazo que no exceda de 90 días hábiles, contados desde la fecha de publicación de esta resolución:

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa	Principio Activo
B-2864/21	PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg/1 mL (DENOSUMAB)	23-03-2021	TECNOFARMA S.A.	DENOSUMAB
B-2198/21	PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg/mL	15-09-2011	TECNOFARMA S.A.	DENOSUMAB
B-2868/21	XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1,7 mL (DENOSUMAB)	30-03-2021	TECNOFARMA S.A.	DENOSUMAB
B-2285/22	XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL (DENOSUMAB)	19-12-2012	TECNOFARMA S.A.	DENOSUMAB

3. ESTABLÉCESE que todo registro sanitario de producto farmacéutico que contenga el principio activo denosumab, que se conceda o sea solicitado con posterioridad a la publicación de la presente resolución en el diario oficial, deberá cumplir con las exigencias establecidas en ésta.

Anótese, comuníquese, publíquese en la página web institucional y un extracto en el Diario Oficial.


MINISTERIO DE SALUD
DRA. MARÍA JUDITH MORA-RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

Resol A1/N° 1044
23/10/2023
ID: 976972
Ref.: UCD179/23

Distribución

- Dirección
- Tecnofarma S.A.
- ANAMED
- Subdepto. Farmacovigilancia
- Departamento Jurídico.
- Gestión de Trámites.


Trasmitido Fielmente
MINISTRO DE FÉ
DE FÉ
Fidel Bruseño Abarca

