



Data: 05/06/2019

Referència: 2019055

AJ

## NOTA INFORMATIVA

**Possible risc de fractures vertebrals múltiples després de la suspensió del tractament amb Prolia® (DENOSUMAB).**

Tipus d'alerta: **Seguretat**      Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

\* Oficines de farmàcia   \* Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears   \* Entitats proveïdores d'atenció primària   \* Magatzems de distribució farmacèutica   \* Centre de Farmacovigilància de Catalunya   \* Col·legis de farmacèutics   \* Col·legis de metges   \* Dipòsits de medicaments intrahospitalaris  
\* Serveis de farmàcia hospitalària   \*

Us fem arribar adjunta la Nota Informativa emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en relació amb un possible risc de fractures vertebrals múltiples després de la suspensió del tractament amb Prolia® (denosumab).

  
M. José Gaspar Caro  
Cap de Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques

## **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS**

# **PROLIA® (DENOSUMAB): POSIBLE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES MÚLTIPLES TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO**

Fecha de publicación: 5 de junio de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD

Referencia: MUH (FV), 9/2019

***Se han notificado casos de fracturas, algunas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (denosumab).***

***Se recuerda que Prolia® únicamente se debe de utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar, antes de comenzar a tratar al paciente, la posible aparición de fracturas vertebrales múltiples al retirar el tratamiento.***

***Cuando se interrumpa el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.***

Prolia® (denosumab) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas; para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con riesgo elevado de fracturas (ver [ficha técnica de Prolia](#)).

Aunque no existe una caracterización completa de este riesgo y no se ha modificado la ficha técnica del medicamento, existe preocupación por los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de fracturas vertebrales (algunas múltiples) tras la suspensión del tratamiento. Por este motivo, la AEMPS ha tratado este tema en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la participación de expertos en el tratamiento de la osteoporosis, con el objetivo de revisar la información disponible y valorar si se pueden establecer recomendaciones sobre el manejo de este posible riesgo.

## Información disponible

Hasta el 26 de abril de 2019, se han notificado al SEFV 64 casos de fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (diagnosticadas después de seis meses tras la última dosis administrada). En 44 de estos 64 casos notificados las fracturas fueron múltiples, en 2 se notificó una sola fractura y en 18 de ellos se desconoce. También se han publicado series de casos en nuestro ámbito<sup>1</sup>.

No obstante, no se pueden obtener frecuencias de los datos de notificación espontánea, ni pueden determinarse factores de riesgo para la aparición de fracturas tras la suspensión del tratamiento.

Respecto a los datos procedentes de estudios sobre fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento, fundamentalmente proceden de un subanálisis a posteriori del estudio FREEDOM<sup>2</sup>, por lo que estos datos deben manejarse con precaución. En este subanálisis se observó que tras la suspensión del tratamiento con denosumab o con placebo, la tasa de fracturas vertebrales fue similar en las pacientes independientemente del producto recibido (tasa de incidencia por 100 años-paciente: denosumab 7,1 [IC95% 5,2-9,0]; placebo 8,5 [IC95% 5,5-11,5]). Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples tras la suspensión fue superior para denosumab que para placebo (4,2 [IC95% 2,8-5,7] vs 3,2 [IC95% 1,4-5,5]). Adicionalmente, los resultados indican un riesgo de fractura vertebral múltiple cuatro veces mayor (Odds Ratio 3,9 [IC95% 2,1-7,2]) en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían.

## Conclusiones e incertidumbres

Los casos notificados de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo observado en el subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa, apuntan a un riesgo incrementado de éstas tras la suspensión del tratamiento. La información disponible no permite identificar los pacientes que pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de fracturas múltiples tras la retirada del medicamento.

Sería necesario llevar a cabo estudios específicos que cuantificaran el riesgo de fracturas tras la suspensión del tratamiento, en particular de fracturas múltiples, así como los posibles factores asociados.

Respecto a la mejor estrategia terapéutica tras la interrupción de denosumab, algunas guías clínicas<sup>3,4</sup> recomiendan utilizar otro fármaco antiresortivo tras su suspensión, aunque se reconoce que la evidencia científica sobre sus efectos es muy limitada.

En base a lo expuesto, la AEMPS recomienda a los médicos prescriptores:

- Utilizar denosumab (Prolia®) sólo en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas.
- Antes de iniciar un tratamiento con denosumab, considerar el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples que puede ocurrir tras su suspensión, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.
- Informar a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, sobre este posible riesgo y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- Si se interrumpe el tratamiento con denosumab, seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación a la estrategia terapéutica a seguir y llevar a cabo una vigilancia estrecha del paciente.
- Además, se recuerda que denosumab puede ocasionar osteonecrosis del maxilar y que deben llevarse a cabo las [acciones preventivas recomendadas](#), informando detalladamente al paciente, para lo que se puede utilizar la [tarjeta de información para el paciente](#).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) o del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## Referencias

1. Fernández E., Benavent D., Bonilla G., et al. Rebound-associated multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab: nine cases report. Ann Rheum Dis, 2018.
2. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. J Bone Miner Res 2018 ;33: 190-198.
3. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis (2018). Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones\\_OP\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf)
4. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (updated July 2018) <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>