

Data: 25/09/2009

Referència: 2009064

TM

NOTA INFORMATIVA

Recomanacions per a la prevenció de l'OSTEONECROSI del MAXIL·LAR associada al tractament amb BIFOSFONATS

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament**

Destinatari:

* Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears * Entitats proveïdores d'atenció primària * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis de metges * Dipòsits de medicaments extrahospitalaris * Direcció mèdica dels centres hospitalaris * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (CatSalut) * Regions sanitàries (CatSalut) * Sanitat Respon * CedimCat * Serveis territorials del Dept. de Salut * Serveis de farmàcia hospitalària * Agència de Protecció de la Salut * Subd. Gral. Avaluació i Inspecció Sanitària del Dept. Salut * COEC (Col·legi d'Odontòlegs i Estomatòlegs de Catalunya)

La Subdirecció General de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha emès una nota informativa relacionada amb l'ús de BIFOSFONATS i l'aparició de casos d'OSTEONECROSI del MAXIL·LAR (ONM), de la qual us adjuntem una còpia.

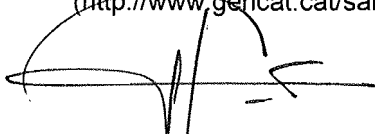
Els bifosfonats són medicaments que redueixen la velocitat de recanvi ossi i s'utilitzen en el tractament de malalties oncològiques (hipercalcèmia tumoral i metàstasis òssies osteolítiques) i de malalties reumatològiques (osteoporosi postmenopàusica o induïda per corticoides i malaltia òssia de Paget).

Inicialment es va associar l'aparició de casos d'ONM amb l'administració intravenosa de bifosfonats en tractaments oncològics, i l'AEMPS va emetre una nota informativa el novembre de 2005 (referència 2005105).

La nota informativa que us adjuntem conté informació adreçada als professionals sanitaris i un full de recomanacions per als pacients en tractament amb bifosfonats.

Us enviem aquesta informació per tal que en tingueu coneixença i pugueu fer-ne la difusió escaient dins del vostre àmbit competencial per tal que es puguin adoptar les recomanacions que es fan en aquesta nota informativa.

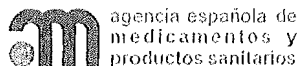
Aquesta informació també està disponible en format electrònic al web del Departament de Salut (www.gencat.cat/salut) als apartats següents: professionals de la salut/farmàcia/farmacovigilància/comunicacions de riscos associats als medicaments (<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm>).



Teresa Martí i Guixà
Servei de Control Farmacèutic
i Productes Sanitaris



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS



MINISTERIO SANIDAD Y POLITICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 34798 / RG 68029
Fecha: 25/09/2009 12:52:45

Ref: 2009/10
25 de septiembre de 2009

NOTA INFORMATIVA

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DEL MAXILAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

Antecedentes

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos, análogos sintéticos de la hidroxiapatita, que reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se utilizan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget).

En España están disponibles los principios activos alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato. Los medicamentos que contienen estos principios activos difieren en indicaciones, posología y vías de administración. Puede consultar las Fichas Técnicas en la [web de la AEMPS \(www.agemed.es-CIMA\)](http://www.agemed.es-CIMA)

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Como consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en noviembre de 2005 una Nota Informativa, en la que se realizaban recomendaciones específicas de prevención, y se procedió a la actualización de las Fichas Técnicas.

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Así mismo, se han publicado diferentes estudios epidemiológicos y recomendaciones, aunque persisten importantes incertidumbres y muchas de las recomendaciones siguen estando basadas en experiencias y opiniones de grupos de expertos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS y, en el ámbito europeo, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP Pharmacovigilance Working Party: PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han evaluado los datos disponibles con el fin establecer recomendaciones actualizadas para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos. Como resultado de la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, tras su reunión del mes de septiembre de 2009 un informe de evaluación, que podrá ser consultado en la web de la EMA (www.ema.europa.eu). Para la realización del este informe, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos europeos reunido "ad hoc" sobre esta materia. Las conclusiones principales de esta evaluación se refieren a continuación.

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID TEL: 91 822 50 36
FAX: 91 822 51 27



Definición de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos:

Un paciente tiene ONM asociada a bisfosfonatos si tiene las siguientes tres características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato

A su vez se definen tres estadios en la ONM establecida: estadio 1 (asintomático), estadio 2 (dolor y pruebas clínicas de infección), estadio 3 (además, presencia de complicaciones). Cada uno de estos estadios implica un manejo clínico diferente de la enfermedad. Estas definiciones están basadas en las publicadas por la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*¹.

Incidencia:

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12% según los estudios¹.

En relación con la frecuencia de ONM en pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una estimación fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento². Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

Factores de riesgo:

Aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- *Mayor potencia del bisfosfonato.* Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- *Vía de administración intravenosa,* que es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis se encuentra disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas. A este respecto, en un ensayo clínico en osteoporosis con un seguimiento máximo de 3 años, se observó 1 caso de ONM entre los 3.862 pacientes tratados con zoledronato y 1 caso entre los 3.852 que recibieron placebo³.
- *Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos.* Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.
- *Intervenciones dentales* de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en



algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA ONM ASOCIADA A BISFOSFONATOS:

En concordancia con la evaluación realizada en el CSMH y en el CHMP, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:


1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente⁴, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - a. Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - b. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes (ver ANEXO).
3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Es particularmente importante la notificación de todos los casos sospechosos de ONM al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Por último, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en las Fichas Técnicas de los medicamentos que contienen bisfosfonatos.

Puede consultarse la nota de prensa de la EMEA en su web: www.emea.europa.eu

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Política Social
Subdirección General
de Medicamentos de Uso Humano

Fdo: Emilio Vargas Castrillón

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). J Oral Maxillofac Surg 65:369-376, 2007. and AAOMS position paper on bisphosphonate-related ONJ – 2009 update. www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
2. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415-423.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
4. FRAX (Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud). http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm



ANEXO A LA NOTA INFORMATIVA 2009/10 DE LA AEMPS

MEDIDAS PREVENTIVAS DENTALES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

1. PACIENTES QUE RECIBEN BISFOSFONATOS EN INDICACIONES ONCOLÓGICAS (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas)

- Antes de comenzar el tratamiento, se debe realizar una evaluación buco-dental completa realizada por un odontólogo. En el caso de identificarse la necesidad de tratamiento dental, éste deberá llevarse a cabo tan pronto como sea posible, antes del comienzo del tratamiento; si es urgente la necesidad de instaurar tratamiento (p.e. hipercalcemia tumoral), éste no debe retrasarse, aunque deberá referirse al paciente cuanto antes para tratamiento odontológico.
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos:
 - o El paciente deberá realizar con regularidad revisiones odontológicas. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales.
 - o Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).
 - o Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes.

2. PACIENTES QUE RECIBEN BISFOSFONATOS EN INDICACIONES NO ONCOLÓGICAS (osteoporosis, enfermedad ósea de Paget)

- Antes de comenzar el tratamiento:
 - o Se debe realizar una valoración en todos los pacientes del estado de su salud buco-dental.
 - o En caso de que se compruebe que el paciente tiene una mala salud buco-dental, debe ser examinado por un odontólogo.
 - o En general, en caso de indicarse tratamiento odontológico, éste deberá completarse antes de iniciar el bisfosfonato.
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos:
 - o Se recomiendan revisiones regulares por un odontólogo. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente problemas dentales.
 - o Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

3. GENERALES:

- Debe instruirse al paciente sobre las medidas preventivas correspondientes, en particular sobre el mantenimiento de una adecuada higiene buco-dental, y sobre la necesidad de revisiones odontológicas periódicas. Además se le deben dar indicaciones sobre como proceder ante la aparición de problemas dentales (ver Nota para pacientes sobre BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DEL MAXILAR: RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN)



- Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de Guías y Protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente.
- Los profesionales del ámbito de la odontología deben conocer si los pacientes a los que realizan intervenciones dentales tienen factores de riesgo de ONM, y en particular si están o han estado recibiendo bisfosfonatos.



INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Ref: 2009/03

25 de septiembre de 2009

BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DEL MAXILAR: RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN

Los bisfosfonatos son medicamentos que se utilizan en dos tipos de pacientes. Así, se utilizan en algunos pacientes con cáncer cuando se encuentran afectados los huesos. En estos casos el tratamiento suele administrarse en los hospitales por vía intravenosa (inyección en una vena).

Además, los bisfosfonatos se utilizan para prevenir fracturas de huesos en pacientes con osteoporosis. En general, son tratamientos que deben mantenerse durante largo tiempo para ser efectivos.

En España se encuentran disponibles los siguientes bisfosfonatos:

- alendronato (Adelan[®], Adrovanse[®], Alendrocare[®], Alendrofarm[®], Alendrogyn[®], Bifoal[®], Fosamax[®], Fosavance[®], Lefosan[®], Semandrol[®], alendronato EFG)
- clodronato (Bonefos[®])
- etidronato (Difosfen[®], Osteum[®]),
- ibandronato (Bondenza[®], Bondronat[®], Bonviva[®])
- pamidronato (Aredia[®], Pamifos[®], pamidronato EFG),
- risedronato (Acrel[®], Actonel[®])
- tiludronato (Skelid[®])
- zoledronato (Aclasta[®], Zometa[®])

Se han comunicado algunos casos en los que los pacientes tratados con estos medicamentos han desarrollado un daño en el hueso de la mandíbula, denominado "osteonecrosis del maxilar".

Son pocos los pacientes afectados, ocurriendo con más frecuencia en los pacientes que utilizan bisfosfonatos en el tratamiento del cáncer. En el caso de los pacientes con osteoporosis la frecuencia es aún menor. Sin embargo, para evitar complicaciones graves es importante que sea diagnosticado por el médico/dentista cuanto antes, con el fin de que el paciente reciba el tratamiento adecuado.

Por esta razón, es importante que en los pacientes que vayan a utilizar o estén ya utilizando bisfosfonatos se lleven a cabo medidas para prevenir la aparición de osteonecrosis del maxilar.

Sobre la base de las conclusiones y recomendaciones elaboradas por comités de expertos de las Agencias de Medicamentos, tanto a nivel europeo como en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera importante que los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos conozcan y lleven a cabo las siguientes **medidas preventivas**:





1. Los pacientes oncológicos (con cáncer)

- Antes de comenzar un tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa:
 - a. Deben pasar un examen completo de su salud buco-dental realizada por un odontólogo.
 - b. Si el especialista identifica la necesidad de tratamiento dental, éste no debe demorarse.
 - c. Deben mantener una higiene buco dental adecuada durante todo el tratamiento
- Durante el tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa:
 - d. Deberán realizar revisiones regulares por un dentista, de acuerdo con los plazos que se le indiquen.
 - e. Si presenta signos sugestivos, como pueden ser dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente, deben informar sin demora a su oncólogo/hematólogo y su dentista.
 - f. La conveniencia de cualquier intervención dental durante el tratamiento con bisfosfonatos debe ser valorada por su oncólogo/hematólogo y su dentista.

2. Pacientes con osteoporosis y otras indicaciones de bisfosfonatos

- a. Antes de comenzar el tratamiento, deben tener un buen estado de salud-buco dental, por lo que tienen que ser examinados por su médico o dentista, y recibir el tratamiento dental necesario.
- b. Deben conocer las medidas generales de higiene buco dental y llevarlas a cabo durante todo el tratamiento
- c. Mientras están en tratamiento deberían pasar revisiones regulares por un dentista y acudir a consulta odontológica tan pronto como presenten problemas dentales.
- d. Ante cualquier intervención dental, deben comunicar al dentista que están recibiendo bisfosfonatos. Se recomienda que cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

Puede encontrar más información en el prospecto de su medicamento.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Política Social
Subdirección General
de Medicamentos de Uso Humano

Fdo: Emilio Vargas Castrillón

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios