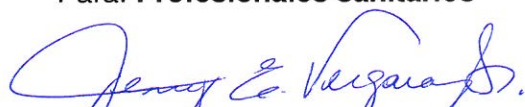


029/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 16 de marzo de 2015

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

LOS PRODUCTOS A BASE DE TESTOSTERONA SE ASOCIAN A UN POSIBLE INCREMENTO EN EL RIESGO DE INFARTO Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La testosterona es una hormona esencial para el crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales masculinos y mantiene las características masculinas secundarias.

Esta hormona está aprobada como terapia de reemplazo sólo para hombres que tienen bajos niveles de testosterona asociado a trastornos testiculares, de la glándula pituitaria o el hipotálamo, causando hipogonadismo.

La Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos, FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés), revisó cinco estudios observacionales (Cuadro N°1) y dos metanálisis de estudios clínicos controlados con placebo (Cuadro N°2) para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares asociados a la terapia de reemplazo con testosterona (TRT). Los cinco estudios observacionales (cohorte retrospectivo) reportaron resultados contradictorios. Dos de estos estudios encontraron daño cardiovascular estadísticamente significativo con la TRT (Vigen y Finkle), dos estudios encontraron un beneficio estadísticamente significativo sobre la mortalidad con TRT (Shores y Muraleedharan) y un estudio fue no concluyente (Baillargeon).

Cuadro N° 1. Estudios observacionales evaluados por la FDA sobre el riesgo de eventos cardiovasculares asociados a testosterona

Estudios	Características y resultados
Vigen	Evaluó hombres veteranos sometidos a angiografía y bajas concentraciones de testosterona. En promedio, los hombres tratados con testosterona tenían 64 años de edad, mientras que los no tratados tenían 61 años. Este estudio encontró un riesgo incrementado con la TRT comparado al grupo que no recibió TRT para la consecuencia cardiovascular compuesta de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte (HR= 1.29, IC _{95%} = 1.04-1.58).
Finkle	Evaluó los usuarios de la TRT en una base de datos de reclamos. Los hombres incluidos en este estudio tenían en promedio 54 años de edad. Este estudio encontró un incremento en el riesgo de infarto del miocardio no fatal durante los 90 días seguidos al iniciar la prescripción con TRT comparado al periodo previo a la TRT (RR= 1.36, IC _{95%} : 1.03-1.81).
Shores	Evaluó una población de hombres veteranos mayores de 40 años de edad con bajas concentraciones de testosterona, encontrando una disminución en el riesgo de la mortalidad por todas las causas con la TRT comparado con los que no recibieron TRT.
Muraleedharan	Evaluó hombres con diabetes tipo 2 en Reino Unido. El análisis principal evaluó la mortalidad en hombres con bajas concentraciones séricas de testosterona comparado con hombres con concentraciones séricas normales de testosterona. La mortalidad también fue evaluada en un subgrupo de análisis de hombres tratados y no tratados con bajas concentraciones séricas de testosterona. Se encontró un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas en hombres no tratados con la TRT comparado a aquellos tratados con TRT (HR=2.30, IC _{95%} = 1.30-3.90).
Baillargeon	Evaluó hombres mayores de 65 años de edad inscritos en Medicare y no encontró un incremento global en el riesgo de hospitalización por infarto del miocardio cuando se comparó con aquellos tratados con TRT de aquellos que no recibieron TRT (HR= 0.84, IC _{95%} = 0.69-1.02)

Abreviaturas: HR: Hazard ratio; IC_{95%}: intervalo de confianza del 95%; TRT: terapia de reemplazo con testosterona; RR: riesgo relativo.

Cuadro N° 2. Metanálisis evaluados por la FDA sobre el riesgo de eventos cardiovasculares asociados a testosterona

Metanálisis	Características y resultados
Xu	Involucró 27 estudios publicados, aleatorizados y controlados con placebo, que representan 2,994 participantes masculinos en su mayoría de mediana edad y mayores (1,773 tratados con testosterona y 1,261 tratados con placebo), quienes reportaron 180 eventos adversos cardiovasculares. Este estudio encontró que la terapia con testosterona fue asociada con un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares (OR=1.5, IC _{95%} = 1.1-2.1); sin embargo, los aspectos metodológicos limitan las conclusiones.
Corona	Involucró 26 estudios controlados aleatorizados, 20 de los cuales también se incluyeron en el metanálisis Xu. Los estudios incluidos representaron 3,236 hombres (1,895 hombres tratados con testosterona y 1,341 hombres tratados con placebo), quienes reportaron 51 eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, infarto del miocardio no fatal o accidente cerebrovascular y síndrome coronario agudo grave o falla cardíaca). Este estudio no encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos cardiovasculares asociados con el tratamiento con testosterona. Al igual que en metanálisis Xu, los aspectos metodológicos limitan las conclusiones.

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC_{95%}: intervalo de confianza del 95%.

Los cinco estudios observacionales y el metanálisis Xu fueron discutidos por tres comités asesores de la FDA, los cuales en base a estos resultados, indicaron que la señal de riesgo cardiovascular es débil y que sólo un estudio clínico prospectivo y bien controlado podría determinar si la testosterona causa daño cardiovascular, por lo que la FDA ha concluido que existe un posible incremento en el riesgo cardiovascular asociado con el uso de testosterona.

Este Comité Consultivo, no han emitido una opinión con respecto al metanálisis Corona, ya que se trata de un estudio publicado reciente.

Por su parte, la FDA ha solicitado a los laboratorios fabricantes de todos los productos aprobados bajo prescripción que contienen testosterona, lo siguiente:

- ❖ *Cambiar el etiquetado (inserto y monografía) de estos productos para aclarar los usos aprobados.*
- ❖ *Agregar información referente al posible riesgo de infarto y accidente cerebrovascular en pacientes que utilizan testosterona.*

Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados seis productos farmacéuticos que contienen testosterona como principio activo (Cuadro N°3).

Cuadro N°3. Medicamentos registrados que contienen testosterona en su formulación

Nombre comercial	Principio activo	Registro Sanitario	Fabricante
Sostenon 250 mg solución inyectable IM	Propionato de testosterona Fenilpropionato de testosterona Isocaproato de testosterona Decanoato de testosterona	87177 Exp. 22/05/2019	N. V. Organon, de Holanda
Chemico Gutis 250 mg/mL solución inyectable oleosa IM	Enantato de testosterona	86042 Exp. 12/12/2018	Gutis LTDA, de Costa Rica
Androgel 50 mg gel tópico	Testosterona	84903 Exp. 13/08/2018	Besins Manufacturing Belgium, S. A. de Bélgica; Titular: Besins Healthcare, S. A. de Bélgica
Nebido 1000 mg/4mL solución inyectable IM	Undecanoato de testosterona	77783 Exp. 05/05/2016	Bayer Pharma AG, de Alemania
Primoteston Depot 250 mg/mL solución inyectable IM	Enantato de testosterona	77374 Exp. 29/03/2016	Bayer Pharma AG, de Alemania
Andriol TC 40 mg cápsulas	Undecanoato de testosterona	74236 Exp. 26/05/2015	Cardinal Health France 404 S. A., de Francia; Acond. prim.: organon Mexicana, S. A. de C. V. de México

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 16/03/2015.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido dos notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo testosterona. Sin embargo, en ninguna de ellas se reportan eventos cardiovasculares.

Información para los profesionales de la salud:

- ❖ **La TRT está aprobada sólo para su uso en varones con hipogonadismo primario o secundario, consecuencia de ciertas afecciones médicas.**
- ❖ **La seguridad y la eficacia de la TRT para hipogonadismo relacionado con la edad no ha sido establecida.**
- ❖ **Antes de iniciar una TRT, asegúrese que el diagnóstico de hipogonadismo haya sido confirmado con pruebas de laboratorio. Verifique que las concentraciones séricas de testosterona hayan sido medidas en al menos dos mañanas separadas y que se encuentren siempre por debajo de los niveles normales. Evite medir las concentraciones de testosterona ya avanzado el día, cuando las concentraciones pueden ser bajas incluso en hombres que no tienen hipogonadismo.**
- ❖ **Para cada paciente, sopesa la posibilidad de correr un riesgo mayor de sufrir consecuencias cardiovasculares adversas significativas y otros riesgos de la TRT en comparación con los posibles beneficios del tratamiento contra el hipogonadismo.**
- ❖ **Informe a los pacientes sobre el potencial aumento del riesgo cardiovascular asociado con la TRT.**
- ❖ **Consulte en la página web del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pa), la nota de seguridad de medicamentos N° 1555/CNFV/DFV/DNFD de 25 de noviembre de 2014, titulada: “FDA incluye advertencia general sobre el potencial de formación de coágulos sanguíneos venosos para los productos que contienen testosterona”.**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Información para los pacientes:

- ❖ **La TRT está aprobada únicamente para los varones que tienen niveles bajos de testosterona relacionados con ciertas afecciones médicas, por ejemplo: problemas genéticos, quimioterapia o infecciones que hayan causado daño a los testículos; problemas con la glándula pituitaria o el hipotálamo, ya que son los centros que controlan la producción de testosterona por los testículos.**
- ❖ **Los beneficios y la seguridad de la testosterona no han sido establecida en los hombres que tienen niveles bajos de testosterona por ningún otro motivo que no sea la edad, incluso si los síntomas parecen estar relacionados con niveles bajos de esta hormona. Los niveles de testosterona pueden disminuir de manera natural conforme los hombres envejecen, y a veces estos niveles pueden ser menores que el rango normal observado en varones jóvenes y sanos. Los hombres en proceso de envejecimiento también puede presentar síntomas tales como disminución del nivel de energía y problemas de la función sexual, pero es incierto si éstos son causados por los niveles bajos de testosterona o por el envejecimiento normal. De ahí que la necesidad de reemplazar la testosterona en estos hombres en el proceso de envejecimiento no sea evidente.**
- ❖ **Hable con su profesional de la salud, si tiene preguntas o inquietudes acerca del tratamiento con testosterona.**
- ❖ **Se han reportado la aparición de ataques cardíacos y derrames cerebrales con el tratamiento con testosterona. Procure atención médica de inmediato si presenta síntomas de infarto o de derrame cerebral, tales como:**
 - **Dolor en el pecho**
 - **Dificultad o problemas para respirar**
 - **Debilidad en una parte o en un lado del cuerpo**
 - **Arrastrar las palabras al hablar**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen testosterona como principio activo, la inclusión de esta información de seguridad en las monografías e insertos.
- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm436280.htm>

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

-----última línea-----

MD

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa