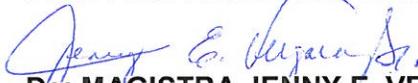


0086/CNFV/DFV/DNFD
30 de julio de 2015

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD



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

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD
FINASTERIDE Y DUTASTERIDE (INHIBIDORES DE LA 5 ALFA REDUCTASA): RIESGO DE
CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO GRADO

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSa), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS Y ENTIDADES INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Australia: La Therapeutic Goods Administration (TGA) del Departamento de Salud del Gobierno de Australia ha añadido nuevas advertencias sobre el riesgo de cáncer de próstata de alto grado en los documentos de información para los productos (PI) que contienen como principio activo a los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5ARIs): Finasterida y Dutasterida.

Los 5ARIs son una clase de medicamentos principalmente utilizados para tratar la hiperplasia prostática benigna sintomática (HPB) en hombres. Los dos 5ARIs registrados en Australia son Finasteride (Proscar® y Propecia®) y Dutasterida (Avodart® y Duodart® [en combinación con Tamsulosina]). Propecia® es el único indicado para el tratamiento de la pérdida de cabello de patrón masculino.

La TGA ha revisado una evaluación, realizada por la Food and Drug Administration de los EE.UU. (FDA), de dos grandes ensayos que evalúan el uso de Finasterida o Dutasterida diario versus placebo para la reducción del riesgo de cáncer prostático. La FDA descubrió que, mientras que los ensayos demostraron una reducción general en el diagnóstico de cáncer de próstata debido a una menor incidencia de formas menores de riesgo de cáncer prostático, ambos ensayos mostraron una mayor incidencia de cáncer de próstata de alto grado.

Desde entonces, la TGA ha trabajado con los fabricantes de Finasterida y Dutasterida para actualizar la información de producto (PI) en Australia para incluir una nueva precaución sobre el riesgo de los pacientes de desarrollar cáncer de próstata de alto grado. (<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=pi&q=finasteride,%20dutasterid>)

Evidencia del riesgo – Dutasterida.

La reducción por Dutasterida de eventos de cáncer de próstata (REDUCE), fue un ensayo de cuatro años de 8231 hombres entre 50-75 años de edad, con una biopsia negativa previa para cáncer de próstata y línea de base del antígeno específico de la próstata (PSA) entre 2,5 y 10,0 ng/ml. Los hombres recibieron ya sea placebo (n = 4126) o Dutasterida 0,5 mg (n = 4.105) una vez al día por un total de cuatro años. Las biopsias de próstata se realizaron a los dos años y cuatro años con 1.517 hombres diagnosticados con cáncer prostático. Hubo una mayor incidencia de cáncer de próstata - Gleason 10/08 - en el grupo de Dutasterida (n = 29, 0,9%) en comparación con el grupo placebo (n = 19, 0,6%). No hubo incremento de la incidencia para cáncer de próstata - Gleason 5-6 ó 7-10.

Evidencia del riesgo – Finasteride

El Estudio de Prevención del Cáncer de Próstata era un ensayo de 7 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 18 882 hombres de 55 años o más, con un tacto rectal normal y un PSA ≤3.0 ng/ml. Los hombres recibieron Finasteride 5 mg o placebo diariamente. Los pacientes fueron evaluados anualmente con PSA y exámenes rectales digitales. Las biopsias se realizaron para PSA elevado o un examen rectal digital anormal. La incidencia de cáncer de próstata - Gleason 8-10 - fue mayor en los hombres tratados con Finasterida que en los tratados con placebo (1,8% vs 1,1% respectivamente).

Información para los Profesionales de la Salud.

- Los 5ARIs no están aprobados para el tratamiento de cáncer de próstata y aún no se ha demostrado ningún beneficio clínico en pacientes con cáncer de próstata tratados con 5ARIs.

- Antes de tomar la decisión de prescribir un 5ARI, los riesgos conocidos deben sopesarse frente a los beneficios de la terapia y discutirlos con el paciente.
- Las evaluaciones para el cáncer de próstata, incluyendo tacto rectal y la prueba de PSA sérico, deben realizarse en pacientes con Hiperplasia Benigna Prostática antes de iniciar el tratamiento con un 5ARI y periódicamente después.
- La concentración de PSA en suero es un componente importante del proceso de selección para detectar el cáncer de próstata.
- El uso de 5ARIs provoca una disminución en los niveles de PSA en suero de aproximadamente 50%.
- Orientación sobre cómo supervisar e interpretar los niveles de PSA en pacientes que toman un 5ARI se puede encontrar en la información del producto.

Estados Unidos: Inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI) pueden aumentar el riesgo de una forma más grave de cáncer de próstata.

La Food and Drug Administration (FDA) informó a los profesionales sanitarios que en la sección de advertencias y precauciones del etiquetado para los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI) se ha revisado para incluir nueva información de seguridad sobre el aumento del riesgo de ser diagnosticado con una forma más grave de cáncer de próstata (cáncer de próstata de alto grado). Este riesgo parece ser bajo, pero los profesionales de la salud deben ser conscientes de esta información de seguridad, y sopesar los beneficios conocidos versus los riesgos potenciales al decidir iniciar o continuar el tratamiento con 5-ARI en los hombres.

La nueva información de seguridad se basa en la revisión, por la FDA, de dos grandes ensayos controlados aleatorios, - The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) y el Reduction by Dutasterida of Prostate Cancer Events (REDUCIR) - que evaluaron el uso diario de Finasteride 5 mg frente a placebo durante 7 años y el uso diario de Dutasterida 0,5 mg versus placebo durante 4 años, respectivamente, para la reducción del riesgo de cáncer de próstata en los hombres de por lo menos 50 años de edad. Los ensayos demostraron una reducción general de los diagnósticos de cáncer de próstata con Finasteride 5 mg y Dutasterida. Esta reducción global fue debido a una disminución de la incidencia de del riesgo de formas menores de cáncer de próstata. Sin embargo, ambos ensayos mostraron una mayor incidencia de cáncer de próstata de alto grado con el tratamiento con Finasteride y Dutasterida.

El PCPT fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, multicéntrico en 18,882 hombres de 55 años o más con un examen de PSA y tacto rectal con niveles normales ≤ 3 ng/ml. Los hombres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, tales como hombres con biopsias de próstata anteriores que demuestran alto grado de neoplasia intraepitelial prostática, fueron excluidos del estudio. El ensayo comparó el uso de Finasteride 5 mg ($n = 9,423$) con el placebo ($n = 9,459$) para la reducción en el riesgo de cáncer de próstata. El tratamiento se continuó durante los siete años siguientes aleatorizando o hasta el diagnóstico de cáncer de próstata, el inicio del tratamiento de la HBP con un 5-ARI o efectos secundarios inaceptables. El protocolo del estudio especificó que el ultrasonido transrectal y la biopsia prostática sextante fueron realizados por una elevación en el nivel de PSA o un examen rectal digital anormal durante el estudio. Todos los participantes que no fueron diagnosticados previamente con cáncer de próstata tenían que someterse a un ultrasonido transrectal y biopsia prostática sextante después de completar 7 años en estudio.

Los resultados del PCPT mostraron que los hombres en el ensayo con Finasteride tuvieron un riesgo 26% en general menor de ser diagnosticados con cáncer de próstata en comparación con el grupo placebo ($p < 0,0001$). La reducción en el riesgo de cáncer de próstata se limita a la puntuación de Gleason (GS) 6 o más bajas de cáncer de próstata. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de cáncer de próstata GS 8-10 con Finasteride en comparación con placebo (1,8% frente a 1,1%, respectivamente).

El ensayo REDUCIR fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la dosificación una vez al día de Dutasterida en la reducción del riesgo de cáncer de próstata, biopsia detectable, en los hombres de 50-75 años de edad que se consideran en mayor riesgo para el cáncer de próstata. El ensayo asignó 8,231 hombres para recibir placebo ($n = 4,126$) o Dutasterida 0,5 mg ($n = 4,105$) una vez al día para un total de cuatro años. Biopsias de próstata se realizaron a 2 años y 4 años. Biopsias no programadas, además de las 2 ó 4 biopsias de protocolo con mandato de Año, se permitieron si está clínicamente indicado a discreción del investigador, pero se rechazaron.

Los resultados del ensayo REDUCIR mostraron que los hombres con Dutasterida tuvieron un riesgo 23% en general menor de ser diagnosticados con cáncer de próstata detectable por biopsia en comparación con los hombres tratados con placebo ($p < 0,0001$). Esta reducción de riesgo general se limita a una disminución de la GS 6 o cánceres de próstata más bajos. Por el contrario, hubo una

mayor incidencia de GS 8-10 cánceres con Dutasterida versus placebo (1% versus 0,5%, respectivamente).

Información adicional para pacientes.

- Los medicamentos en la clase 5-ARI son Finasteride y Dutasterida. Estos medicamentos se comercializan bajo los nombres de marca Proscar®, Propecia®, Avodart®, y Jalyn®.
- Finasteride está disponible en dos concentraciones diferentes: Proscar® 5 mg comprimidos y Propecia® 1 mg comprimidos.
- Realice cualquier pregunta acerca de los 5ARI con su profesional de la salud.

Información adicional para los profesionales de la salud.

- Tenga en cuenta que los 5-ARI puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata de alto grado.
- Antes de iniciar el tratamiento con 5-ARI, debe considerarse la posibilidad de otras enfermedades urológicas que podrían imitar la hiperplasia prostática benigna (HPB).
- Tenga en cuenta que el tratamiento con 5-ARI provoca una reducción aproximada del 50% en los valores de los 6 meses de antígeno prostático específico (PSA); sin embargo, los pacientes individuales que recibieron 5-ARI pueden experimentar variadas disminuciones en los valores de PSA. Por lo tanto, cualquier aumento confirmado de PSA mientras se está tratando con un 5-ARI puede indicar la presencia de cáncer de próstata y debe ser evaluado, aunque el PSA esté en el rango normal de los hombres que no toman a 5 ARI.
- Los 5ARI no están aprobados para la prevención del cáncer de próstata.

Reino Unido: Finasteride: Riesgo potencial de cáncer de mama masculino. Los pacientes deben ser advertidos de informar de inmediato a su médico cualquier cambio en su tejido mamario, como bultos, dolor o secreción del pezón.

La MHRA advirtió que casos de cáncer de mama masculino han sido reportados en los ensayos clínicos y durante el uso post-comercialización con el tratamiento Finasteride. Finasteride es un inhibidor de tipo II 5 α -reductasa, que metaboliza la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). En el Reino Unido, 5 mg de Finasteride (Proscar®) se utiliza para el tratamiento y control de la hiperplasia prostática benigna, y la dosis de 1 mg (Propecia®) está indicado para el tratamiento en hombres con alopecia androgenética. De acuerdo con la actualización de seguridad de medicamentos, hasta noviembre de 2009, 50 casos de cáncer de mama masculino se han reportado en todo el mundo, con 5 mg de Finasteride y 3 casos con la dosis de 1 mg. Una revisión de los datos disponibles sugieren que un aumento del riesgo de cáncer de mama con Finasteride no se puede excluir.

En general, la incidencia de cáncer de mama masculino en ensayos clínicos para 5 mg de Finasteride no aumentó significativamente: 7.8 por 100 000 pacientes-año (IC del 95%: 3.7-16.4) para los pacientes expuestos al Finasteride durante más de 1 año en comparación con el 3.8 por 100 000 pacientes-año (1.2-11.9) para los no expuestos a la Finasteride.

El mecanismo de acción del Finasteride (inhibición de tipo II 5 α -reductasa) conduce a disminuciones en los niveles de DHT que son acompañados por aumentos en los niveles de testosterona y estradiol. Aunque no se observa ningún cambio en la relación de testosterona a estradiol, esto podría tener implicaciones para un posible aumento del riesgo de cáncer de mama. Una revisión de los datos disponibles sugieren que un aumento del riesgo de cáncer de mama con Finasteride no se puede excluir.

Consejos para los profesionales de la salud:

- Los casos de cáncer de mama masculino han sido reportados en los ensayos clínicos (Proscar®) y tras la comercialización utilizando (Proscar® y Propecia®) con el tratamiento con Finasteride
- Los pacientes deben ser advertidos de informar de inmediato a su médico cualquier cambio en su tejido mamario, como bultos, dolor o secreción del pezón.

Panamá: De acuerdo a la base de datos de registros sanitarios, de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, existen con registros sanitarios vigentes en nuestro país: 8 productos con Finasteride 5mg, 4 productos con Finasteride 1mg y 4 productos con Dutasterida.

El CNFV ha emitido algunas notas informativas de seguridad con respecto a este principio activo:

2014: "Casos de reacciones adversas asociadas al uso inadecuado de productos que contienen los principios activos Finasteride, Espironolactona y Minoxidil en combinación con retinoides para el tratamiento de alopecia en mujeres".

[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/caso de reacciones adversas asociada al uso inadecuado de medicamentos.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/caso_de_reacciones_adversas_asociada_al_uso_inadecuado_de_medicamentos.pdf)

Se han recibido tres notificaciones de reacciones adversas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia: 2004 (hipotensión y mareos), 2011 (dolor de estómago y orina en abundancia) y 2014 (crecimiento de vellos en cara, brazos, lagrimales y área inguinal – junto a 3 medicamentos más).

Exhortamos a los profesionales de la salud tomar en consideración las recomendaciones que se emiten en esta nota informativa de seguridad en referencia a los principios activos Finasteride y Dutasterida con el fin de gestionar oportunamente los posibles riesgos para los pacientes.

Solicitamos haga extensiva esta Nota Informativa a los Profesionales de la Salud.

Referencias:

1. TGA. Australian Prescriber, Medicine Safety Update Volumen 36, Number 6, December 2013. <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-4-number-6-december-2013>
2. FDA Drug Safety Communications. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm258314.htm>
3. MHRA. Drug Safety Update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/finasteride-potential-risk-of-male-breast-cancer#further-information-is-available-in-an-mhra-assessment-reporthttpwwwmhraqovuksafetyinformationdrugsafetyupdateslinkcon065479>
4. MINSA, Notas Informativas de Seguridad. [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/caso de reacciones adversas asociada al uso inadecuado de medicamentos.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/caso_de_reacciones_adversas_asociada_al_uso_inadecuado_de_medicamentos.pdf)
5. MINSA. DNFD. Base de Datos de Registro Sanitario.
6. CNFV. Expedientes de Finasteride.

P.D.: El objetivo de esta alerta 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. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

CNFV-ic-----ÚLTIMA LÍNEA-----