

036-20/CNFV/DFV/DNFD
31 de Julio del 2020.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS
ACETATO DE CIPROTERONA: NUEVOS CONSEJOS PARA MINIMIZAR EL RIESGO
DE MENINGIOMA**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN.

La Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha realizado una publicación sobre el riesgo de meningioma con acetato de ciproterona con el aumento de la dosis acumulativa. El uso de ciproterona está contraindicado en pacientes con meningioma previo o actual (para todas las indicaciones) y solo debe considerarse para el control de la libido en la hipersexualidad severa o parafilias en hombres adultos cuando otras intervenciones son inapropiadas.

La MHRA hasta el 12 de mayo de 2020 ha recibido 10 informes que describen meningioma, que se sospecha están asociados con altas dosis de ciproterona para el tratamiento de hipersexualidad masculina (4 casos reportados), reasignación de género (4 casos reportados) e hirsutismo femenino (2 casos reportados).

La edad media de estos casos fue de 62,1 años y todos habían tomado ciproterona durante un tiempo prolongado (14 a 36 años cuando se proporcionó la información). No hubo informes de meningioma con acetato de ciproterona en dosis bajas en combinación con etinilestradiol.

Los meningiomas son los tumores intracraneales más comunes (con una incidencia anual de 6 casos por cada 100,000 en la población general). Surgen de las cubiertas meníngeas del cerebro y la médula espinal y pueden ser simples o múltiples. Es probable que las hormonas sexuales tengan un papel en su desarrollo (aproximadamente el 70% expresa receptores progestágenos y el 30 % expresa receptores de estrógenos).

Los meningiomas suelen ser benignos, pero como son lesiones que ocupan espacio, pueden ejercer presión sobre las estructuras neurológicas. Esto puede causar una variedad de síntomas que incluyen cambios en la visión, pérdida auditiva o zumbidos en los oídos (tinnitus), pérdida del olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en las extremidades. Los médicos deben estar atentos a estos síntomas y signos en pacientes que toman ciproterona, pero también deben ser conscientes de que los meningiomas pueden ser asintomáticos.

El acetato de ciproterona es un progestágeno sintético con actividad antiandrogénica.

Los productos que contienen 50 a 100 miligramos (mg) de acetato de ciproterona se usan en el tratamiento del cáncer de próstata y los trastornos de hipersexualidad. Los productos de dosis bajas que contienen 2 mg de acetato de ciproterona en combinación con 35 microgramos (µg) de etinilestradiol están aprobados para su uso en el tratamiento del acné y el hirsutismo. También hay evidencia del uso no autorizado de ciproterona en dosis altas como terapia hormonal en la reasignación de género y en pacientes femeninas para afecciones relacionadas con la sensibilidad a los andrógenos, como el acné, el hirsutismo y la calvicie.

La asociación de dosis altas (50 mg por día) de acetato de ciproterona con meningioma se describió por primera vez en 2008 y una advertencia sobre el posible riesgo de meningioma junto con una contraindicación en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma se agregó a la ficha técnica del producto.

Nuevos datos del estudio para el riesgo dependiente de la dosis

Francia

Un reciente estudio de cohorte epidemiológico francés en mujeres demostró que la relación entre ciproterona y meningioma depende de la dosis, y el riesgo aumenta con el aumento de la dosis acumulativa. En el estudio, los pacientes con una exposición acumulativa a la ciproterona de entre 36 g y 60 g tenían un riesgo 11 veces mayor de meningioma que los pacientes con exposiciones acumulativas inferiores a 3 g (ver tabla 1). Una exposición acumulativa de 36 g equivale a una dosis diaria de 100 mg de ciproterona durante 1 año.

Tabla 1. Incidencia y riesgo de meningioma con dosis acumulativa de ciproterona

Dosis acumulativa de acetato de ciproterona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	Tasa de riesgo ajustado * (intervalos de confianza del 95%)
Ligeramente expuesto (<3g)	4,5 por 100,000	Referencia
Expuesto a cualquier dosis ≥3g	23,8 por 100,000	6,6 (4,0–11,1)
- 12g a 36g	26 por 100,000	6,4 (3,6–11,5)
- 36g a 60g	54,4 por 100,000	11,3 (5,8–22,2)
- más de 60 g	129,1 por 100,000	21,7 (10,8–43,5)

* Tasa de riesgo ajustada según la edad como variable dependiente del tiempo y el estrógeno en la inclusión.

Revisión Europea

Una revisión europea de los datos del nuevo estudio concluyó que el tratamiento con 50 mg o 100 mg de ciproterona debería restringirse a situaciones en las que los tratamientos o intervenciones alternativas no están disponibles o se consideran inapropiados, para todas las indicaciones, excepto el carcinoma de próstata. La dosis efectiva más baja posible debe usarse para todos los pacientes. Si un paciente que toma ciproterona a cualquier dosis para cualquier indicación desarrolla un meningioma, el tratamiento debe suspenderse de forma inmediata y permanente.

En general, el riesgo de meningioma todavía se considera raro (entre 1 de cada 1,000 pacientes y 1 de cada 10,000 personas, dependiendo de la dosis y la duración del tratamiento). El riesgo aumenta con el aumento de las dosis acumulativas.

No se ha demostrado que la dosis baja de ciproterona (2 mg) en combinación con etinilestradiol, indicada para el tratamiento en mujeres con acné y / o hirsutismo esté asociada con un mayor riesgo de meningioma. Sin embargo, dado que el aumento en el riesgo es aún posible, los productos combinados de dosis bajas ahora están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. También se ha agregado una advertencia sobre el riesgo de meningioma a la información del producto para productos de dosis bajas de ciproterona.

Indicaciones para el Acetato de Ciproterona

- El Acetato de Ciproterona 50–100mg está indicado para manejo de pacientes con cáncer de próstata:
 1. para suprimir el "brote" con la terapia análoga inicial de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH);
 2. en el tratamiento paliativo a largo plazo donde los análogos de LHRH o la cirugía están contraindicados, no se toleran, o donde se prefiere la terapia oral; y

3. en el tratamiento de los sofocos en pacientes en tratamiento con análogos de LHRH o que han tenido orquidectomía.
- El Acetato de Ciproterona de 50 a 100mg está indicado para el control de la libido en hipersexualidad severa y / o desviación sexual en el hombre adulto.
 - El Acetato de Ciproterona 2 mg combinado con etinilestradiol 35 µg está indicado para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado con la sensibilidad a los andrógenos (con o sin seborrea) y / o hirsutismo, en mujeres en edad reproductiva.

Situación en Panamá

En Panamá existen productos con registro sanitario vigente que contienen acetato de ciproterona en su formulación en combinación con etinilestradiol. Sin embargo, no existen productos con registro sanitario vigente con dosis altas (50mg-100mg) de Acetato de Ciproterona.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se ha emitido una nota de seguridad para el acetato de ciproterona:

- Nota de Seguridad 1425/DFV/DNFD 31 de octubre de 2014 "Información para los profesionales de la salud sobre: la seguridad de acetato de ciproterona y etinilestradiol y el riesgo de trombosis venosa".

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

P.D. El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. 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.

Fuentes Bibliográficas:

1. Autoridad Sanitaria del Reino Unido [en Línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cyproterone-acetate-new-advice-to-minimise-risk-of-meningioma> [Consultada: 31/07/2020].
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 31/07/2020].
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 31/07/2020].

.....última línea.....aqv