



048/CNFV/DFV/DNFD

16 de junio de 2017

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

Lisbeth Tristán de Brea

De: **MGTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

PRODUCTOS RETINÓIDES ORALES - EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL DE IMPOTENCIA (DISFUNCIÓN ERÉCTIL)

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 REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Ministerio de Salud de Canadá, Health Canada, analizó el riesgo potencial de impotencia (disfunción eréctil) con el uso de retinoides orales debido a una publicación de los Países Bajos que vinculaba el uso de isotretinoína con este efecto secundario. Health Canada también hizo la revisión de la evidencia relacionada con todos los retinoides orales disponibles en Canadá. La impotencia es cuando un hombre no puede lograr o mantener un pene erecto para la actividad sexual.

Los retinoides orales son un grupo de medicamentos recetados autorizados para la para tratar varias enfermedades de la piel como acné severo, eccema crónico y psoriasis. La tretinoína también es utilizada para tratar un tipo de cáncer de la sangre (leucemia promielocítica aguda).

La isotretinoína inhibe la función de las glándulas sebáceas y la queratinización. El mecanismo de acción exacto de la isotretinoína aún no ha sido dilucidado en detalle, pero se ha establecido que la mejora observada en el cuadro clínico de acné grave se asocia con la supresión de la actividad de las glándulas sebáceas y una reducción histológicamente demostrada en el tamaño de la glándula sebácea. Además, se ha establecido un efecto antiinflamatorio dérmico de la isotretinoína.

La testosterona juega un papel integral en la función sexual masculina normal. A pesar del efecto de la testosterona en la libido es más consistente que en la disfunción eréctil, la deficiencia de testosterona puede causar disfunción eréctil tanto en animales de experimentación como en hombres. La potencia sexual regresa cuando los niveles de testosterona se normalizan. La testosterona es necesaria para el mantenimiento de los niveles intrapeniles de óxido nítrico sintasa. De acuerdo con estos hallazgos, es plausible que la disminución de los niveles de testosterona en sangre puede ser una causa de disfunción eréctil.

En un modelo animal se ha demostrado que la tretinoína, un metabolito de la isotretinoína, puede disminuir la producción de testosterona en los testículos de ratas. Se cree que estos efectos de la tretinoína están mediados por la activación del receptor alfa del ácido retinoico en el testículo.

Teniendo en cuenta el efecto de la isotretinoína en los niveles de testosterona en la sangre, se puede suponer que, además de la disfunción eréctil, otras manifestaciones clínicas de la deficiencia de testosterona pueden ocurrir durante el tratamiento con isotretinoína, incluyendo ginecomastia y disminución de la libido

Situación en Canadá.

Al momento de la revisión, existían tres (03) productos orales que contenían isotretinoína comercializados en Canadá: Accutane®, Clarus®, Epuris®. Los otros productos de retinoides orales incluyen Toctino® (alitretinoína), Vesanoid® (tretinoína) y Soriatane® (acitretina). Los productos de retinoides orales entraron por primera vez en el mercado canadiense en 1983.

En 2015 había más de 300 000 recetas (nuevas y recargas) para los retinoides orales en Canadá. El más comúnmente prescrito fue isotretinoína con aproximadamente 265 000 recetas.

Resultados de la Revisión de Seguridad.

- Al momento de la revisión, Health Canada había recibido un total de nueve (09) informes canadienses únicos de impotencia con el uso de isotretinoína oral. No hubo informes canadienses relevantes para los otros productos de retinoides orales. No hubo casos que demostraron con certeza que el uso de isotretinoína causó impotencia porque había otros factores que pudieron haber desempeñado un papel, como la depresión.
- La revisión encontró 215 informes internacionales de disfunción eréctil donde se usaron retinoides. También se han publicado casos de uso de isotretinoína oral que conducen a la impotencia.
- Una revisión de la literatura científica mostró que hubo varios estudios en animales que informaron que los retinoides pueden tener un efecto sobre los órganos sexuales masculinos (testículos). Una teoría propuesta en la literatura científica es que los retinoides pueden tener un efecto en los testículos que conducen a una disminución de la testosterona y una disminución de la función sexual.
- En el momento de la revisión, la disfunción eréctil se mencionó específicamente en la información del producto de Epuris (isotretinoína) y Soriatane (acitretina).
- Todos los retinoides orales mencionan la depresión como un efecto secundario en la información de su producto. La depresión puede contribuir a la impotencia.

Conclusiones y Acciones.

La revisión de Health Canada de la información disponible concluyó que puede haber un vínculo entre el uso de productos de isotretinoína oral y el riesgo de impotencia, pero no pudo sacar la misma conclusión para los otros fármacos de la clase.

Health Canada recomendó que la información para todos los productos de isotretinoína se hiciera consistente para incluir este riesgo agregando la disfunción eréctil como un efecto secundario en la información del producto para Accutane® y Clarus®, tal como aparece en la información del producto para Epuris®.

El análisis que contribuyó a esta revisión de seguridad incluyó literatura científica y médica, reportes de reacciones adversas canadienses e internacionales y lo que se sabe sobre el uso de este medicamento tanto en Canadá como internacionalmente.

Situación en Panamá.

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se tiene registrados siete (07) productos orales que dentro de su formulación contienen el principio activo isotretinoína, presentado en la siguiente tabla:

Tabla No. 1

Nombre Comercial	No de Registro	Fabricante
Lisacn 10 mg cápsulas blandas	R-72043 Exp. 11/11/2019	Procaps S.A
Isoface 10 mg cápsulas blandas	R-59587 Exp. 15/01/2019	Procaps S.A
Isoface 20 mg cápsulas blandas	R-59590 Exp. 15/01/2019	Procaps S.A
Mediderm Isotriderm 10 mg cápsulas blandas	83698 15/03/2018	Colbras Industria e Comercio LTDA
Hyndriax 10 mg cápsulas	85318 23/09/2018	Procaps S.A
Mediderm Isotriderm 20 mg cápsulas blandas	83699 15/03/2018	Colbras Industria e Comercio LTDA
Roaccutan 20 mg cápsulas	R3-46762 29/08/2017	R.P. Sherer GMBH & CO. KG

Fuente: Base de Registro Sanitario [Consultada 19/05/2017]

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia hasta la fecha solo se ha reportado una (01) notificación de sospecha de reacciones adversas con fármacos que contengan isotretinoína dentro de su formulación; relacionado con quelitis, pérdida de cabello y fragilidad cutánea.

Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

- La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas ha elaborado tres notas informativas de medicamentos con el principio activo Isotretinoína, publicadas en la página web del Ministerio de Salud, detallándose a continuación:
 - Nota No. 0974/CNFV/DFV/DNFD - Isotretinoína: Riesgo de Reacciones Cutáneas Graves (12 de agosto de 2014).
 - Nota No. Isotretinoína: Posible Riesgo de Trastorno Psiquiátrico, Se Debe Monitorizar a los Pacientes para Detectar Signos de Depresión (29 de diciembre de 2014).
 - Nota No. Nota Aclaratoria Sobre el Uso del Formulario de Consentimiento Informado de los Principios Activos: Talidomida, Isotretinoína, Micoferolato de Mofetilo, Ácido Micoferólico, Lenalidomida, Leflunomida, Acido Valproico o sus sales (01 de diciembre de 2015).
- Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen isotretinoína como principio activo dentro de su formulación, la inclusión en la información monográfica del producto el "riesgo de disfunción eréctil" como un efecto adverso en la sección de alteraciones del sistema reproductivo.
- 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>).

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

- Los médicos, en particular los dermatólogos, deben ser conscientes de la posibilidad del riesgo de disfunción eréctil durante el tratamiento con isotretinoína.
- Monitorizar a los pacientes masculinos que estén bajo tratamiento con productos que contengan isotretinoína por la aparición de otras manifestaciones clínicas relacionados con deficiencia de testosterona tales como la ginecomastia y la pérdida de la libido, efectos reportados en la literatura.

- 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

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 de la salud y pacientes.

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.

Fuentes Bibliográficas:

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2017.
2. Summary Safety Review, Health Canada, 10 January 2016 (www.hc-sc.gc.ca).
3. Ministerio de Salud de Canadá, Health Canada, [en línea] < <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/retinoid-eng.php> > [consulta: 19/05/2017].
4. Health Product, InfoWatch, February 2017, Health Canada, [en línea] < http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2017-02-eng.pdf > [consulta: 19/05/2017].
5. Netherlands Pharmacovigilance Centre, Lareb, Isotretinoin and Erectile Dysfunction, [en línea] < https://www.lareb.nl/media/2967/kwb_2015_2_isotr.pdf > [consulta: 30/05/2017].
6. Base de Datos de Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consulta: 19/05/2017].
7. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consulta: 29/05/2017].

-----última línea-----

FN

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

APARTADO POSTAL 06812, PANAMÁ 0618, PANAMÁ

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