

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

FLUTAMIDA: CASOS GRAVES DE HEPATOTOXICIDAD TAMBIÉN CON EL USO FUERA DE LAS CONDICIONES AUTORIZADAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recordado sobre la toxicidad hepática de flutamida, antiandrógeno, también cuando se utiliza fuera de las condiciones autorizadas. Se han identificado casos graves de daño hepático en mujeres que recibían flutamida para indicaciones no autorizadas, como el tratamiento de hirsutismo, seborrea, acné y alopecia androgenética. Se recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata metastásico y no se recomienda su uso en mujeres para el tratamiento de las patologías arriba indicadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las recomendaciones de su Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) en relación con la hepatotoxicidad asociada al uso de *flutamida*, también en otras indicaciones no incluidas en la ficha técnica autorizada.

Los medicamentos que contienen *flutamida*, antiandrógeno oral no esteroideo, están autorizados para el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata, en combinación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

El CSMH de la AEMPS ha evaluado recientemente el uso fuera de indicación de este producto para el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres. La evaluación se ha llevado a cabo a raíz de un caso notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) de hepatitis con desenlace mortal, en una mujer que recibió tratamiento con *flutamida* para esta indicación.

En la evaluación se han analizado los casos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas asociadas a *flutamida* procedentes de las bases de datos española (FEDRA), europea (EudraVigilance) y de la OMS (Vigibase), así como los casos publicados en la literatura científica.

Las principales conclusiones son las siguientes:

- A pesar de que la única indicación autorizada para *flutamida* es el carcinoma de próstata, se ha constatado que existe un uso fuera de indicación en mujeres para tratar cuadros de hirsutismo y alopecia androgenética, así como casos de acné y seborrea. No obstante, no es posible, establecer con exactitud el nivel de uso de este producto en mujeres al margen de las condiciones autorizadas.

- La mayoría de los casos de daño hepático asociados a la administración de *flutamida* se describen en pacientes varones con cáncer prostático. Sin embargo se han identificado casos en mujeres a las que se les prescribió *flutamida* para el tratamiento de alguno de los cuadros clínicos citados anteriormente.
- Entre las alteraciones hepáticas notificadas en estas mujeres, se encuentran casos muy graves, que llegaron a requerir trasplante hepático e incluso ocasionaron la muerte de la paciente:
 - En España se han notificado hasta la fecha un total de 10 casos de trastornos hepáticos asociados al uso de *flutamida* en mujeres, ocho de ellos considerados graves. Las reacciones adversas notificadas fueron hepatitis, hepatitis colestásica, esteatosis hepática y elevación de enzimas hepáticas. La indicación para la cual se administró *flutamida* fue hirsutismo, acné y alopecia androgenética. Ocho de las pacientes se recuperaron mientras que dos requirieron trasplante hepático. Una de las pacientes trasplantadas falleció posteriormente.
 - La información de las bases de datos EudraVigilance y Vigibase indica que se han notificado casos de características similares tanto en países europeos como fuera de Europa.
 - Diversas publicaciones científicas documentan casos de daño hepático grave asociado al uso de *flutamida* en mujeres fuera de las condiciones autorizadas^{2,3,4,5,6,7,8,9}
- Si bien el daño hepático es un riesgo conocido para *flutamida* y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 miligramos cada 8 horas, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.
- El mecanismo por el cual *flutamida* produce daño hepático no está totalmente establecido.

■ RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones del CSMH, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para *flutamida* es el carcinoma de próstata y que no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como la seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

En España se encuentran actualmente autorizados tres medicamentos que contienen *flutamida*: **Grise-tin®**, **Prostacur®**, y **Flutamida Cinfa®**. Sus fichas técnicas y prospectos se encuentran disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) (<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>).

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas. Nota informativa MUH (FV) nº 3/2017, 27 de abril de 2017. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_03-2017-flutamida.htm (citado 08 mayo 2017)
2. **Brahm J, Brahm M, Segovia R, Latorre R, Zapata R, Poniachik J, et al.** Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature. *Ann Hepatol* 2011; 10: 93–8.
3. **García Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, Sánchez Martínez H, Fernández MC, Ferrer T, Martín-Vivaldi R, Peláez G, Suárez F, Romero-Gómez M, et al.** Flutamide induced hepatotoxicity: report of a case series. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93: 419–22.
4. **Osculati A, Castiglioni C.** Fatal liver complications with flutamide. *Lancet.* 2006; 367: 1140-1.
5. **Bruni V, Peruzzi E, Dei M, Nannini S, Seravalli V, Sisti G, et al.** Hepatotoxicity with low- and ultralow-dose flutamide: a surveillance study on 203 hyperandrogenic young females. *Fertil Steril.* 2012; 98: 1047-52.
6. **Navarro VJ, Senior JR.** Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006; 354: 731–9.
7. **Paradisi R, Venturoli S.** Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 139–47.
8. **Paradisi R, Fabbri R, Porcu E, Battaglia C, Seracchioli R, Venturoli S.** Retrospective, observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with acne and seborrhea over a 15-year period. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 823-9.
9. **Amorim MFD, WPD Amorim, Duques P, Amorim PD, Vasconcelos JR.** Flutamide induced hepatotoxicity during treatment of acne - A case report. *An Bras Dermatol.* 2005; 80: 381-4.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan, de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales, los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios acordados en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado e informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 1**.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, marzo 2017, páginas 6 y 7. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2017.pdf (consultado 08 mayo 2017).

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Atazanavir/ cobicistat (Evotaz[®])	Lactancia materna	Los resultados de un estudio llevado a cabo en mujeres posparto que recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad para el VIH, y que investigaba la transmisión de madre a hijo del VIH a través de la lactancia materna, muestran la presencia de atazanavir en la leche materna. Se desconoce si cobicistat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Esta nueva información se incorporará a la información del medicamento.
Brivaracetam (Briviact[®])	Hipersensibilidad Tipo I	Durante el desarrollo clínico del producto se han notificado casos que sugieren hipersensibilidad inmediata (Tipo I) asociada a la administración de brivaracetam , por lo que se incorporará en la información del producto como posible reacción adversa con frecuencia de aparición “poco frecuente”.
Ingenol mebutato (Picato[®] gel)	Queratoacantoma	En un ensayo clínico post-autorización, se han notificado casos de queratoacantomas desarrollados en el área de tratamiento con un tiempo de aparición que oscila entre semanas y meses tras el empleo de ingenol mebutato gel . Se recomienda informar a los pacientes para que estén atentos a cualquier lesión que aparezca en el área de tratamiento y que soliciten atención médica inmediata si se presentase alguna.
Loperamida (Diarfin[®], Elissan[®], Fortasec[®], Imodium[®], Loperan[®], Lopestop[®], Salvacolina[®], Sindiar[®])	Acontecimientos cardíacos graves asociados con altas dosis de loperamida debido a abuso o mal uso del fármaco	Se han notificado reacciones adversas cardíacas incluyendo prolongación del intervalo QT, y <i>torsade de pointes</i> asociados con sobredosis de loperamida . Algunos de los casos notificados presentaron desenlace fatal. Los pacientes no deben exceder la dosis y la duración de tratamiento recomendada de loperamida . Se incluirá esta información en las secciones 4.4 “Advertencias y precauciones de uso” y 4.9 “sobredosis” de la ficha técnica de los medicamentos con loperamida .

<p>Nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®)</p>	<p>Rechazo de trasplante</p>	<p>La seguridad de los inhibidores de la PD-1 en pacientes trasplantados no está bien definida. Los ensayos clínicos excluían a pacientes que recibían inmunosupresores para trasplantes. Hasta ahora las fichas técnicas de nivolumab y pembrolizumab no incluían información sobre la seguridad en pacientes trasplantados.</p> <p>Sin embargo, dada la alta incidencia de melanoma entre pacientes sometidos a trasplantes por la inmunosupresión y que el rechazo del órgano sólido trasplantado supone una amenaza para la vida, se decidió iniciar a nivel europeo una revisión sobre este asunto de seguridad.</p> <p>Teniendo en cuenta toda la evidencia disponible, procedente tanto de los casos notificados, como de la literatura científica publicada, y junto a la plausibilidad biológica de su mecanismo de acción, se ha decidido incluir en la información de nivolumab y pembrolizumab el riesgo de rechazo del injerto. Se incluirá en la ficha técnica y en el prospecto información relativa a que el tratamiento con nivolumab y pembrolizumab, puede aumentar el riesgo de rechazo, por lo que debe valorarse detenidamente el balance beneficio riesgo en estos pacientes.</p>
<p>Vacuna del rotavirus viva monovalente (Rotarix®)</p>	<p>Invaginación intestinal</p>	<p>Los datos de un estudio muestran un aumento del riesgo de invaginación intestinal, sobre todo en el periodo comprendido entre los días 1 a 7 tras la administración de la primera dosis de la vacuna del rotavirus.</p> <p>Resulta imprescindible informar a los padres y a los profesionales sanitarios acerca de los primeros signos y síntomas de la invaginación intestinal, que debe reconocerse lo antes posible para permitir un cuidado médico rápido y esencial y asegurar el mejor pronóstico para el lactante.</p> <p>Se reflejarán los resultados de este estudio en la sección 4.8 "Reacciones adversas" de la ficha técnica de Rotarix® y en el prospecto se reforzará el mensaje para que los padres busquen atención médica si se presentan síntomas de la invaginación intestinal.</p>

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **"CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Humanos"**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.