



Data: 27/04/2017

Referència: 2017035

AJ

NOTA INFORMATIVA

Flutamida: Casos greus d'hepatotoxicitat associats a l'ús fora de les condicions autoritzades.

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

* Oficines de farmàcia * Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears * Entitats proveïdores d'atenció primària * Magatzems de distribució farmacèutica * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis de metges * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Serveis de farmàcia hospitalària *

Us fem arribar adjunta la Nota Informativa emesa per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) en relació amb els casos d'hepatotoxicitat associats a l'ús fora de les condicions autoritzades de flutamida.


M/ Jose Gaspar Caro
Cap de Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

FLUTAMIDA: CASOS GRAVES DE HEPATOXICIDAD ASOCIADOS AL USO FUERA DE LAS CONDICIONES AUTORIZADAS

Información dirigida a profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 27 de abril de 2017

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 3/2017

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.

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

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (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 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.^{1,2,3,4,5,6,7,8}
- 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.

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: Grisetin, Prostacur, y Flutamida Cinfa. Sus fichas técnicas se encuentran disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA)

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es

¹ 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: 93-98

² 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: 419-422.

³ Antonio Osculati, Claudia Castiglioni .Fatal liver complications with flutamide. *The Lancet*. 2006; 367: 1140-1141

⁴ Brunl, V., Peruzzi, E., Dei, M., Nannini, S., Seravalli, V., Sisti, G. et al. Hepatotoxicity with low- and ultralow-dose flutamide: asurveillance study on 203 hyperandrogenic young females. *Fertil Steril*. 2012; 98: 1047-1052

⁵ Navarro, V.J. and Senior, J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006; 354: 731-739

⁶ Paradisi R, Venturoli S. Retrospectiveobservational 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: 139-147.

⁷ Roberto Paradisi, Raffaella Fabbri, Eleonora Porcu, Cesare Battaglia, Renato Seracchioli, & Stefano Venturoli. 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. *Gynecological Endocrinology* 2011; 27: 823-829

⁸ 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: 381-384.