

Acetato de ciproterona a dosis altas y riesgo de meningioma:

Androcur®

nuevas restricciones de uso

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado del aumento confirmado de riesgo de meningioma (único o múltiple), asociado al uso de acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®). Aunque el riesgo aún se considera bajo, aumenta con la dosis acumulada (dosis altas y tiempos prolongados de tratamiento).

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- » Si fuera necesario, utilizar ciproterona monofármaco a las dosis eficaces más bajas posibles y solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces (no hay nuevas restricciones para el uso relacionado con cáncer de próstata).
- » Vigilar la posible aparición de síntomas indicativos de meningioma en los pacientes en tratamiento.
- » En caso de diagnóstico de meningioma, suspender permanentemente el tratamiento con ciproterona en cualquiera de sus formas (solo o en asociación).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el resto de agencias nacionales europeas, ha comunicado¹ las restricciones de uso del acetato de ciproterona en dosis altas y durante tratamientos prolongados.

En España, el acetato de ciproterona está comercializado como monofármaco Androcur®, comprimidos de 50mg), para las siguientes indicaciones terapéuticas (ver ficha técnica de Androcur®):

- Mujeres: manifestaciones graves de androgenización, como por ejemplo,

hirsutismo muy intenso, alopecia androgenética severa, a menudo acompañada de cuadros graves de acné y/o seborrea.

- Hombres: reducción del impulso sexual aumentado (hipersexualidad), tratamiento de carcinoma avanzado de próstata hormonodependiente, reducción de niveles de andrógenos al inicio de tratamiento con análogos de GnRH, y tratamiento de sofocos causados por disminución de los niveles de andrógenos.

En España, también se encuentran comercializados otros medicamentos con acetato de ciproterona a dosis

menores (1 o 2 mg por comprimido) en combinación con etinilestradiol (Climen®) o con estradiol valerato (Diane®, Gynepren® y EFG). La información incluida a continuación se refiere al uso de Androcur®.

El riesgo de desarrollo de meningioma asociado al uso prolongado de Androcur® es conocido hace tiempo y su administración está contraindicada en pacientes con meningioma o antecedentes personales del mismo (ver ficha técnica de Androcur®). Estas restricciones se establecieron en 2009 tras la evaluación de los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas². En la EMA, el

¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, enero 2020. Disponible en la web: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2020/DHPC-etonogestrel-enero-20.pdf> (consultado 3 de marzo de 2020).

² Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano, noviembre 2009. Acetato de ciproterona y riesgo de meningioma. 3 de diciembre de 2009, páginas 3-4. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2009/noviembre/informe-noviembre-5/#info_seg (consultado 3 de marzo de 2020)

Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) acaba de finalizar una nueva revisión de este asunto motivada por la aparición de nueva información procedente de un estudio realizado en Francia³ y otros estudios posteriores a 2009^{4,5}.

Las **conclusiones** de esta nueva revisión han sido las siguientes:

- Se considera bajo el riesgo de meningioma (único o múltiple) y se ha observado a dosis de 25 mg/día o superiores.
- Este riesgo aumenta con el incremento de la dosis acumulada de ciproterona. En la mayoría de los casos se han presentado con dosis altas durante periodos prolongados, pero también se han identificado casos con tiempos más cortos de tratamiento a dosis altas.
- Los datos no muestran riesgo de meningioma con tratamientos que incluyen acetato de ciproterona a dosis bajas (1 o 2 mg) combinada con etinilestradiol (Climen®) o con estradiol valerato (Diane®, Gynepren® y EFG). Sin embargo, por precaución, estos tratamientos se deben evitar en pacientes con meningioma o con antecedentes.
- El acetato de ciproterona como monofármaco Androcur® se debería utilizar solo cuando otras alternativas (incluyendo su combinación a dosis bajas) no puedan utilizarse o resulten ineficaces.

Recomendaciones

La AEMPS resume las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- **En caso necesario, usar ciproterona monofármaco (Androcur®) solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces,**
- utilizando la dosis eficaz más baja posible (no hay nuevas restricciones para el uso en cáncer de próstata).
- Se deben vigilar en los pacientes en tratamiento la aparición de síntomas compatibles con la presencia de meningioma (pérdida de visión, caída de cabello, pérdida de audición o tinnitus, alteración del gusto, cefalea, pérdida de memoria, debilidad o convulsiones en piernas o brazos).
- En caso de diagnóstico de meningioma, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

3 Weill A, Cadier B, Nguyen P, Coste J. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Disponible en: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf (consultado 3 de marzo de 2020)

4 Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 965-8.

5 Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodríguez LA. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? Cancer Epidemiol. 2012; 36: 198-205. DOI: 10.1016/j.canep.2011.08.003THIN.

Información 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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿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: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

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.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 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 on-line 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.