



▶ Riesgo de hepatitis asociada a uso prolongado de nitrofurantoína en profilaxis de infecciones del tracto urinario

▶ Notas informativas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

▶ Cartas de seguridad de los laboratorios a los profesionales sanitarios

▶ Notas informativas de seguridad de la FDA

▶ Otras informaciones sobre seguridad

▶ Información de actualidad

RIESGO DE HEPATITIS ASOCIADA A USO PROLONGADO DE NITROFURANTOÍNA EN PROFILAXIS DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Gabriela Elizondo Rivas

FARMACÉUTICA. CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE NAVARRA

En los últimos meses, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha recibido tres casos de hepatitis asociada al uso prolongado de nitrofurantoína para profilaxis de cistitis.

Se trata de tres pacientes mujeres a las que se había prescrito nitrofurantoína oral para prevenir cistitis de repetición. La dosis prescrita fue de 50 mg al día en dos de las pacientes y de 50 mg dos veces al día en la tercera. En uno de los casos, la hepatitis se desarrolló al mes de tratamiento, en otro a los tres meses y en el último, tras dos años de tratamiento profiláctico. Una de las pacientes tenía antecedentes personales de insuficiencia hepática.

La nitrofurantoína es un antibiótico indicado en el tratamiento de la cistitis aguda, causada por microorganismos sensibles a nitrofurantoína, en niñas mayores de 6 años, adolescentes y mujeres adultas.

En España está comercializada por Laboratorios ERN como Furantoína®, en comprimidos y en suspensión: Furantoína 50 mg comprimidos y Furantoína 10 mg/ml suspensión oral. Actualmente sólo se dispone de un prospecto antiguo y, por ello, se está elaborando una ficha técnica y realizando una actualización del prospecto.

La dosis recomendada de nitrofurantoína para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres adultas es de 150 mg a 300 mg (3-6 comprimidos) al día, administrados en 3 tomas diarias durante 5-7 días.

En numerosas guías de práctica clínica se recomienda nitrofurantoína, tanto en pautas cortas como en profilaxis de infecciones urinarias recurrentes, por su buena actividad frente a *E. coli*. Sin embargo, el uso de nitrofurantoína en tratamientos prolongados (continuos o intermitentes), se ha asociado a la aparición de reacciones adversas pulmonares graves (fibrosis, neumonitis



intersticial), hepáticas graves (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis) y síntomas de hipersensibilidad que han resultado graves en algunos casos, pudiendo conducir a un desenlace fatal, por lo que su uso es incompatible con el tratamiento profiláctico de las infecciones urinarias recidivantes.

La Agencia de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios de Francia (ANSM) ha emitido tres cartas dirigidas a profesionales de la salud relacionadas con la restricción de uso de la nitrofurantoína debido al riesgo de efectos adversos graves hepáticos y pulmonares y recomendaciones sobre la duración de los tratamientos.

- [Furadantine® 50 mg gélule \(nitrofurantoïne\): Rappels sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé \(01/04/2014\)](#)
- [Nitrofurantoïne. Restriction d'utilisation en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - \(12/03/2012\)](#)
- [Nitrofurantoïne et risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés - \(11/03/2011\)](#)

A su vez, la Agencia Reguladora Británica (MHRA) informó, el 25 de septiembre de 2014, sobre la contraindicación del uso de nitrofurantoína en pacientes con una filtración glomerular estimada menor de 45ml/min./1.73m². Drug Safety Update

La nitrofurantoína está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a nitrofurantoína y derivados, o a alguno de los excipientes utilizados en su composición.
- Tratamientos prolongados: continuos (>7 días) o intermitentes.
- Insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina <45 ml/min.
- Insuficiencia hepática grave.
- Porfiria aguda.
- Deficiencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- En las dos últimas semanas de embarazo, por el riesgo de anemia hemolítica fetal y en niños menores de 3 meses debido a la inmadurez del sistema enzimático eritrocitario.
- En niñas menores de 6 años por el riesgo inherente a la forma farmacéutica.



NOTIFICACIONES EN FEDRA

Revisada la base de datos nacional FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia, el 21 de junio de 2016, se comprueba que existen 21 notificaciones de sospechas de hepatotoxicidad asociada a nitrofurantoína.

Del análisis de estas notificaciones, se desprende que el 80 % de los casos (17 casos) corresponde a un uso de nitrofurantoína fuera de la indicación autorizada.

La nitrofurantoína está indicada solo para el tratamiento de cistitis en mujeres. Sin embargo, 6 de los 21 casos de hepatotoxicidad notificados al SEFV-H corresponden a tratamientos con nitrofurantoína en pacientes varones. En 16 de los 21 casos notificados, el tratamiento con nitrofurantoína se prolongó más de 10 días, y en cinco de estos casos la duración del tratamiento fue de 1 año o superior.

Llama la atención que la media del periodo de latencia entre la administración del medicamento y el inicio de la hepatotoxicidad es de 275 días.

La media de edad de pacientes es de 62,5 años.

Dada la relevancia del tema y el uso probablemente generalizado de nitrofurantoína en profilaxis de cistitis en Navarra, en mayo de 2016 se decidió emitir una nota informativa alertando de este posible riesgo y recordando al profesional sanitario que:

- No se recomienda usar Nitrofurantoína en el tratamiento profiláctico de infecciones del tracto urinario recurrente (tratamiento continuo o intermitente).
- Se recomienda evitar los tratamientos repetitivos con nitrofurantoína por su potencial efecto inmunológico.
- La duración indicada de los tratamientos es de 5-7 días
- Se debe informar a cada paciente sobre el riesgo de la posible aparición de efectos adversos hepáticos y pulmonares y la necesidad de contactar con sus profesionales de referencia en caso de desarrollar síntomas respiratorios o de enfermedad hepática.
- Nitrofurantoína no está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias en varones.



- Su uso está contraindicado en:
 - Insuficiencia renal y hepática graves.
 - Porfiria aguda.
 - Deficiencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
 - En las dos últimas semanas de embarazo.
 - En niñas menores de 6 años.

La nota informativa fue remitida a Atención Primaria, servicios de Urología y Digestivo, así como a las oficinas de farmacia y servicios de farmacia de centros hospitalarios y de centros socio sanitarios.



Conclusiones

- El impacto del uso de nitrofurantoína, fuera de indicación, como profiláctico de infecciones del tracto urinario (ITU), en términos de reacciones adversas hepatobiliares, es relevante.
- A pesar de que en numerosas guías de práctica clínica se recomienda el uso de nitrofurantoína en profilaxis, consideramos que la relación beneficio-riesgo es desfavorable.
- El uso de nitrofurantoína en estas circunstancias es un factor de riesgo que puede amenazar la seguridad del paciente.
- Por dicho motivo, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra recomienda no utilizar nitrofurantoína en tratamiento profiláctico de ITU recurrentes.
- Debido al grave riesgo inmunoalérgico de la nitrofurantoína, los tratamientos repetidos (continuos o intermitentes) deben ser evitados, limitándose la duración del tratamiento a 5-7 días.



NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD (AEMPS)

INFORMACION DE RIESGOS

- Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept (▼Zaltrap). Nota Informativa MUH (FV) [4/2016].
- Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. Nota Informativa MUH (FV) [6/2016].
- Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl). Nota Informativa MUH (FV) [8/2016].
- Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota Informativa MUH (FV) [10/2016].



MODIFICACIÓN DE EMBALAJE Y FORMATO

- Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación. Nota Informativa MUH (FV) [7/2016].

NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO

- Natalizumab (▼Tysabri): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Nota Informativa MUH (FV) [1/2016]. Modificación de 16 de febrero de 2016 Información actualizada a 8 de marzo de 2016.
- Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina Nota Informativa MUH (FV) [2/2016].

RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES:

- ▶ Idelalisib (▼Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- ▶ Fusafungina (Fusaloyos®): suspensión de comercialización Nota Informativa MUH (FV) [9/2016].



CARTAS DE SEGURIDAD DE LOS LABORATORIOS A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- ▶ **Talidomida (Thalidomide Celgene®)**
Riesgo de reactivación viral e hipertensión pulmonar [06/2016]
- ▶ **Canagliflozina (▼Invokana®, ▼Vokanamet®)**
Riesgo de amputación de extremidades inferiores [05/2016]
- ▶ **Vismodegib (▼Erivedge®)**
Información importante sobre seguridad. Programa de prevención de embarazos [04/2016]
- ▶ **Pomalidomida (▼Imnovid®)**
Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b [04/2016]
- ▶ **Fusafungina (Fusaloyos®)**
Suspensión de la comercialización [04/2016]
- ▶ **Dobesilato de calcio (Doxium Fuerte®)**
Recordatorio de las condiciones de uso autorizadas [04/2016]
- ▶ **Bosutinib (▼Bosulif®), dasatinib (Sprycel®), imatinib (▼Glivec®), nilotinib (Tasigna®), ponatinib (▼Iclusig®)**
Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b [04/2016]
- ▶ **Idelalisib (▼Zydelig®)**
Restricciones en el uso para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica y recidivas del linfoma folicular tras nuevos resultados de ensayos clínicos [03/2016]
- ▶ **Natalizumab (▼Tysabri®)**
Actualización de las medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva [03/2016]
- ▶ **Aflibercept (▼Zaltrap®)**
Riesgo de osteonecrosis mandibular [03/2016]



NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD (FDA)

- ▶ La FDA refuerza las advertencias sobre daño renal para los antidiabéticos canagliflozina y dapagliflozina
- ▶ La FDA advierte de problemas cardíacos graves con dosis altas de loperamida, incluyendo su consumo excesivo e indebido
- ▶ La FDA añade el riesgo de insuficiencia cardíaca a las fichas técnicas de los antidiabéticos que contienen saxagliptina y alogliptina



OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

- ▶ Amlodipino besilato/ramipril
- ▶ Carmustina (polvo y disolvente para solución para perfusión)
- ▶ Epoetina zeta (epoetin theta)
- ▶ Ketoconazol
- ▶ Linagliptina. Linagliptina/metformina
- ▶ Metiltioninio cloruro
- ▶ Ofloxacino (uso sistémico)
- ▶ Vacuna gripe (antígeno de superficie, inactivado)
- ▶ Apomorfina
- ▶ Azacitidina
- ▶ Cabazitaxel
- ▶ Gadobutrol, gadoteridol, ácido gadobénico, ácido gadotérico y ácido gadopentético
- ▶ Gadodiamida
- ▶ Gadoxetato de sodio
- ▶ Iodo (131I) iobenguano
- ▶ Mirabegrón
- ▶ Oxaliplatino
- ▶ Pamidronato
- ▶ Ponatinib



- ▶ Subcitrate de bismuto potásico / metronidazol / tetraciclina
- ▶ Ticlopidina
- ▶ Trametinib
- ▶ Umeclidinio bromuro / Vilanterol trifenateato
- ▶ Ácido ibandronico y osteonecrosis de maxilar y de conducto auditivo externo
- ▶ Aripiprazol: “hipo”
- ▶ Axitinib (▼Inlyta) y síndrome nefrótico
- ▶ Azatioprina y mercaptopurina: síndrome linfoproliferativo y síndrome de activación macrófaga
- ▶ Daunorubicina: “colitis” e “insuficiencia de médula ósea”
- ▶ Glibenclamida/hidrocloruro de metformina: riesgo de hipoglucemia
- ▶ Tigeciclina e hipofibrinogenemia
- ▶ Cloroquina: prolongación del intervalo QTc y miocardiopatía
- ▶ Crizotinib (▼Xalkori®) y “pérdida de visión”
- ▶ Everolimus y “trastorno menstrual, quistes ováricos e infertilidad masculina”
- ▶ Lamivudina (Zeffix®): modificaciones en base a las guías terapéuticas
- ▶ Linaclotida (▼Constella®): “Náuseas, vómitos y hemorragia digestiva baja”
- ▶ Olanzapina (Zypadhera®, Zyprexa®, Zyprexavelotab®) y DRESS
- ▶ Paracetamol/Tramadol y lactancia
- ▶ Pioglitazona y “fracturas óseas”
- ▶ Pomalidomida (▼Imnovid®): reactivación del virus de la hepatitis B
- ▶ Ticolchicósido (sólo formulaciones sistémicas): “Daño hepático, reacciones anafilácticas y convulsiones”



INFORMACIÓN DE ACTUALIDAD

- ▶ Oncología: Riesgo por uso de productos milagro y pseudociencias



PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

¿Quién debe notificar?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia. Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

¿Qué se debe notificar?

Se dará prioridad a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Los medicamentos bajo seguimiento adicional son los incluidos en la lista que elaborará y mantendrá la Agencia Europea de Medicamentos, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), y presentan un pictograma distintivo (▼) en la ficha técnica y en el prospecto, para que tanto el profesional sanitario como el ciudadano prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas. El triángulo negro invertido significa que el medicamento está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás porque se dispone de menos información sobre él, bien porque se trata de un medicamento recientemente comercializado o porque la información que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada.

¿Cómo y dónde se debe notificar?

Los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia a través de las vías habituales, tarjeta amarilla en soporte papel y en soporte electrónico: tarjeta amarilla on-line (www.cfnavarra.es/bif), o mediante notificación electrónica a través del formulario web de la AEMPS: www.notificaRAM.es Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de un formulario electrónico disponible en la web: www.notificaRAM.es de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible también a través de la Web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra:

Centro de Farmacovigilancia de Navarra

Departamento de Salud

C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31002 Pamplona

Teléfono 848422584

farmacovigilancia@navarra.es

Tarjeta amarilla electrónica: www.cfnavarra.es/bif

No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda, alguna sugerencia o desea recibir más información.



**Gobierno
de Navarra**

COMITÉ DE REDACCIÓN

Lázaro Elizalde Soto
M^a Concepción Celaya Lecea
Ana Isabel Tabar Purroy
Juan Carlos Tres Belzunegui
Ana Viñuales Oriente
Ramón Villanueva Moreno
Juan Ignacio Yangüas Bayona

COORDINACIÓN

Gabriela Elizondo Rivas

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Departamento de Salud
C/ Amaya, 2A - 3^a planta. 31002 Pamplona
Teléfono 848422584
farmacovigilancia@navarra.es

SITIO WEB

<http://www.cfnavarra.es/bif>