

042/CNFV/DFV/DNFD

19 de mayo de 2017

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De:  **LICENCIADA IRIS ABREGO**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIÓN DE LA REVISIÓN ACTUALIZADA POR FDA RELACIONA AL USO DEL MEDICAMENTO PIOGLITAZONA Y EL AUMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA

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:

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés, como resultado de una actualización de la revisión ha llegado a la conclusión de que el uso de pioglitazona, un medicamento para la diabetes tipo 2 (Actos, Actoplus Met, Actoplus Met XR, Duetact, Oseni) puede estar vinculado con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Las etiquetas de medicamentos que contienen pioglitazona ya contienen advertencias acerca de este riesgo, adicionando ahora actualizaciones a la etiqueta para describir los estudios adicionales revisados.

La pioglitazona está aprobada para mejorar el control del azúcar en sangre, junto con la dieta y los ejercicios, en adultos con diabetes tipo 2. La pioglitazona actúa al aumentar la sensibilidad del cuerpo a la insulina, una hormona natural que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. La diabetes tipo 2 no tratada puede llevar a problemas serios, incluyendo ceguera, daño neural y renal, y enfermedad cardíaca.

En septiembre de 2010 y junio de 2011 la FDA emitió una alerta acerca del posible riesgo de cáncer de vejiga basado en resultados provisionales de un estudio epidemiológico de diez (10) años; en donde se le realizó cambios a las etiquetas de los medicamentos que contenían pioglitazona en agosto de 2011 para incluir las advertencias acerca de este riesgo, además exigiendo al fabricante la modificación y la continuación del estudio de 10 años.

Los profesionales de la salud no deben usar pioglitazona en pacientes con cáncer de vejiga activo, y deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos antes de utilizar pioglitazona en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de atención médica si experimentan alguno de los siguientes signos o síntomas después de comenzar a tomar pioglitazona, ya que pueden deberse a cáncer de vejiga:

- Sangre o color rojo en la orina
- Urgente necesidad de orinar, nueva o que empeora
- Dolor al orinar

La FDA realizó una revisión de estudios adicionales publicados, los cuales evaluaban el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes tratados con pioglitazona. Los resultados entre los estudios revisados fueron diversos. Por ejemplo, un estudio epidemiológico 1 de 10 años no encontró un aumento del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona, en tanto que otro estudio sí lo hizo. Además, un estudio aleatorio controlado reveló un aumento del riesgo durante el período del estudio, sin embargo, el riesgo no persistió cuando se realizó el seguimiento de los pacientes después de completado el estudio. Además, las conclusiones de estos y otros estudios revisados estaban en desacuerdo sobre si la duración del uso y/o la dosis total a lo largo del tiempo de pioglitazona tenía influencia en el cáncer de vejiga. En el 2010 la FDA había comunicado que se habían observado tumores en la vejiga con exposición a la pioglitazona en estudios con animales. En general, los datos sugirieron que el uso de pioglitazona puede estar vinculado con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

Resumen de Datos.

En forma sistemática la evaluación de FDA consistió en revisiones de estudios epidemiológicos publicados, donde evaluaban el riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona. Algunos estudios revelaron un aumento del riesgo de cáncer de vejiga con el uso de pioglitazona mientras que otros no.

Estudio por parte del Fabricante Takeda Pharmaceuticals.

El fabricante de pioglitazona, Takeda Pharmaceuticals, realizó un estudio prospectivo de cohorte de 10 años en pacientes diabéticos incluidos en la base de datos de Kaiser Permanente of Northern California (KPNC, por sus siglas en inglés). El estudio incluyó a pacientes del registro de diabetes de KPNC entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2002. Se les realizó el seguimiento a los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2012. En junio de 2011, se publicó un Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos para informar al público acerca de los resultados provisionales del estudio de cinco años, que no encontraron un aumento significativo en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes que alguna vez estuvieron expuestos a la pioglitazona en comparación con pacientes que nunca estuvieron expuestos a la pioglitazona (tasa de riesgo [hazard ratio o HR]=1,2; intervalo de confianza de 95%: 0,9 a 1,5). Sin embargo, el riesgo de cáncer de vejiga aumentó con el incremento de la dosis y la duración del uso de la pioglitazona. En la nueva revisión los resultados finales de 10 años de este estudio. El estudio final incluyó un total de 158.918 pacientes que nunca tomaron pioglitazona y 34.181 pacientes que habían tomado pioglitazona en algún momento. Se les realizó el seguimiento a los pacientes que nunca la habían tomado durante un promedio de 8,9 años, mientras que para los pacientes que alguna vez la habían tomado el seguimiento fue de un promedio de 6,1 años. Los investigadores identificaron 1.075 nuevos casos diagnosticados de cáncer de vejiga en los que nunca la habían tomado y 186 casos en los que la habían tomado alguna vez. El uso ocasional de pioglitazona en comparación con no haber usado nunca pioglitazona no se relacionó con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga, con una tasa de riesgo ajustada por completo de 1,06 (intervalo de confianza de 95%: 0,89 a 1.26). El estudio también sugirió una tendencia modesta hacia un riesgo más alto con el aumento de la duración del uso, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa, lo cual significa que podría deberse a la casualidad. En comparación con los resultados provisionales de 5 años, estos resultados finales de 10 años revelaron asociaciones más débiles que no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, las instrucciones de las asociaciones permanecieron sin cambios.

Estudio PROactive.

Entre mayo de 2001 y abril de 2002, los investigadores del estudio clínico PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) inscribieron a pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad macrovascular extensa de 18 países europeos. A los pacientes se les asignó aleatoriamente tratamiento doble ciego con pioglitazona (n=2,605) o placebo (n=2,633), además de sus medicamentos existentes para la diabetes. Los pacientes completaron las visitas finales del estudio clínico entre noviembre de 2004 y enero de 2005. Los investigadores realizaron un estudio de seguimiento de observación

para investigar la ocurrencia de consecuencias cardiovasculares y tumores malignos después de finalizado el período del estudio clínico PROactive. Entre los 4.873 pacientes que completaron la visita final del estudio PROactive, 73,9% se inscribieron en el estudio de observación. Entre los pacientes que ingresaron al estudio de seguimiento, la mediana total de seguimiento (períodos del estudio clínico y de observación) fue de 12,8 años. El desequilibrio entre el número de casos de cáncer de vejiga observados en pacientes que usaron pioglitazona durante el período del estudio clínico (riesgo relativo [RR]=2,83; intervalo de confianza de 95%: 1,02 a 7,85) no persistió durante el período combinado de 12,8 años (HR=1,00; intervalo de confianza de 95%: 0,59 a 1,72).

Estudio de Tuccori.

Tuccori et al. realizaron un estudio retrospectivo de cohorte que evaluaba la relación entre el uso de pioglitazona y el cáncer de vejiga. Los investigadores usaron datos del United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD, por sus siglas en inglés) para identificar un grupo de pacientes nuevos tratados con medicamentos para la diabetes entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2013, con seguimiento hasta el 31 de julio de 2014. Hubieron 145.806 pacientes (n=10,951 iniciadores de pioglitazona) con una mediana de seguimiento de 4,7 años, durante los cuales 622 pacientes recibieron un diagnóstico de cáncer de vejiga. De estos pacientes, 54 desarrollaron cáncer de vejiga después de la exposición a la pioglitazona. La tasa de riesgo ajustada por completo para cáncer de vejiga con uso de pioglitazona en comparación con ningún uso de tiazolidinediona fue de 1,63 (95% CI=1.22-2.19). Las tendencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer de vejiga se observaron con un incremento de la duración acumulada del uso y la dosis acumulada de pioglitazona.

Conclusión de FDA.

En general, la pioglitazona puede estar relacionada con un aumento del riesgo del cáncer de vejiga urinaria, por lo que se ha actualizado las etiquetas de los medicamentos para incluir información acerca de estos estudios adicionales.

Situación en Panamá.

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se tiene registrados dos (02) productos que dentro de su formulación contengan el principio activo pioglitazona, presentado en la siguiente tabla:

Tabla No. 1

Nombre Comercial	No de Registro	Fabricante
Actos 15 mg tabletas	82643	Takeda Pharmaceutical Company Limited
labestat 30 mg Comprimidos	78756	Laboratorios Andromaco, S.A., de Chile

Fuente: Base de Registro Sanitario [Consultada 18/05/2017]

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia hasta la fecha no se han reportado notificaciones de reacciones adversas de fármacos que dentro de su formulación contengan pioglitazona.

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

- En el 2014 se elaboró la nota informativa No. 1731/CNFV/DFV/DNFD titulada: Pioglitazona: Nueva Información de Seguridad, en la que se informa el riesgo de asociación con cáncer de vejiga con el medicamento pioglitazona, y que la FDA adicionar la información de este riesgo a la sección de advertencias y precauciones de la etiqueta de los productos que contengan este principio activo, información publicada en la página web del Ministerio de Salud ([https:// www.minsa.gob.pa](https://www.minsa.gob.pa)).
- Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen pioglitazona como principio activo dentro de su formulación, la actualización de la advertencia de

aumento del riesgo de cáncer de vejiga, describiendo los estudios adicionales revisados en la nota informativa emitida por FDA.

- 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 para los Profesionales de la Salud:

- **Seguir las recomendaciones descrita en la nota informativa.**
- **Los pacientes tratados con pioglitazona tienen un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en comparación con la población general.**
- **Los pacientes con diabetes tipo 2 con factores de riesgo, como historia familiar, tabaquismo o exposición a ciertas formas de quimioterapia pueden necesitar considerar otros agentes antihiper glucemiantes.**
- **La pioglitazona debe interrumpirse en pacientes con diabetes tipo 2 con cáncer de vejiga recién diagnosticado.**
- **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. Drug Safety Communication US FDA, 12 December 2016 (www.fda.gov).
3. FDA U.S Food and Drug Administration [en línea < <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM534963.pdf> > [consulta 17/05/2017].
4. FDA U.S Food and Drug Administration [en línea] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021073s048lbl.pdf > [consulta 17/05/2017].
5. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 18/05/2017].

-----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 Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa