



## Comunicación Directa a los Profesionales de la Salud sobre la asociación de pioglitazona con un ligero incremento del Riesgo de Cáncer de Vejiga.

Estimado Profesional Sanitario,

**Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd y Lilly S.A.**, les informan sobre los datos recientes relativos a la seguridad de los productos que contienen pioglitazona\*. Se dispone de nuevos datos epidemiológicos y de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, que muestran un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga asociado al uso de productos que contienen pioglitazona.

- » El uso de pioglitazona está ahora contraindicado en pacientes con:
  - cáncer de vejiga actualmente activo, o
  - antecedentes de cáncer de vejiga, o
  - hematuria macroscópica no filiada.
- » Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona deben evaluarse los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga. La presencia de hematuria macroscópica no filiada debe ser estudiada antes de comenzar la terapia con pioglitazona.
- » Se debe aconsejar a los pacientes que acudan rápidamente a su médico si, durante el tratamiento, aparece hematuria macroscópica u otros síntomas, tales como disuria o urgencia urinaria.
- » A la luz de los riesgos asociados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca) antes de iniciar el tratamiento en ancianos, se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.
- » Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, los pacientes deben ser valorados entre los 3 y 6 meses siguientes, con el fin de evaluar la adecuada respuesta al mismo. En las siguientes visitas de seguimiento debe confirmarse que los beneficios se mantienen.

La comunicación de esta información ha sido acordada con la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

### Información adicional sobre el problema de seguridad

\* Los productos afectados son Actos y Glustin (hidrocloruro de pioglitazona) comprimidos, Competact y Glubrava (hidrocloruro de pioglitazona y metformina) comprimidos y Tandemact (hidrocloruro de pioglitazona y glimepirida) comprimidos.

En un meta-análisis realizado con ensayos clínicos controlados, los casos notificados de cáncer de vejiga fueron más frecuentes con pioglitazona (19 casos de 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos de 10.212 pacientes, 0,07%) HR = 2,64 (IC del 95% 1.11-6.31, p = 0,029). Excluidos los pacientes cuya exposición al fármaco estudiado era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, había 7 casos (0,06%) en el grupo tratado con pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles sugieren también un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, en particular en aquellos tratados durante periodos de tiempo más prolongados y con dosis acumuladas más elevadas. No se puede excluir un posible riesgo tras el tratamiento a corto plazo.

Con el fin de optimizar el balance beneficio/riesgo de pioglitazona en el contexto de este nuevo problema de seguridad, también han de tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

Tras iniciar el tratamiento con pioglitazona, los pacientes deben ser revisados entre los 3 y 6 meses siguientes para evaluar la respuesta al tratamiento (ej. reducción de la HbA1c). La administración de pioglitazona se debe interrumpir

en aquellos pacientes que no muestran una respuesta adecuada. A la luz de los riesgos potenciales de la terapia prolongada, los médicos deben confirmar en las revisiones posteriores de rutina que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

Considerando los riesgos relacionados con la edad (en especial el cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona en pacientes ancianos se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo. El uso combinado de pioglitazona con insulina debe realizarse con precaución en ancianos debido al mayor riesgo de insuficiencia cardiaca grave. Si se utiliza pioglitazona en ancianos, sobre todo cuando se utiliza en combinación con insulina, se debe comenzar con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente según sea necesario.

Para obtener información detallada sobre los cambios en el prospecto y en la ficha técnica, véase el anexo adjunto.

#### **Notificación de sospechas de reacción adversa**

Los profesionales sanitarios deben notificar al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con el uso de productos que contienen pioglitazona. Además, dicha información puede ser enviada al Departamento de Farmacovigilancia de Takeda en:

**Takeda Farmacéutica España, S.A.U. (Glustin, Glubrava y Tandemact )**

*Avda de Europa 19, edificio III, 3º B*

*28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid, ESPAÑA*

Tel: +34 91 769 09 00

E-mail: [Farmacovigilancia@takeda.es](mailto:Farmacovigilancia@takeda.es)

O al departamento de Farmacovigilancia de Lilly en:

**Lilly S.A. (Actos y Competact)**

Avda de la Industria nº 30

28108 Alcobendas, Madrid, ESPAÑA

Tel: 91 623 3388

E-mail: [farmacovigilanciaes@lilly.com](mailto:farmacovigilanciaes@lilly.com)

#### **Comunicación de la información:**

Tanto la ficha técnica como el prospecto del producto han sido revisados para incluir esta información aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos. Los materiales educativos se actualizarán adecuadamente y se distribuirán cuando estén disponibles.

Si tiene alguna pregunta o necesita información adicional, por favor no dude en contactar con el Departamento de Información Médica de Takeda o de Lilly en España:

**Takeda:** E-mail: [infomedica@takeda.es](mailto:infomedica@takeda.es)

**Lilly:** E-mail: [infomedica@lilly.com](mailto:infomedica@lilly.com)

Atentamente,



Dra. Carmen Montoto

Directora Médica

**Takeda Farmacéutica España S.A.U.**



Dr. José Antonio Sacristán

Director Médico

**Lilly S.A.**

**CAMBIOS INTRODUCIDOS A RAIZ DE ESTA ALERTA DE SEGURIDAD EN TODAS LAS FICHAS TÉCNICAS DE LAS PRESENTACIONES DE ACTOS, GLUSTIN, GLUBRAVA, COMPETACT Y TANDEMACT, EN LOS APARTADOS INDICADOS.**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**4. DATOS CLÍNICOS:**

**4.1 Indicaciones terapéuticas:**

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

**4.2 Posología y forma de administración:**

*Pacientes de edad avanzada:*

Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis disponible más baja y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardíaca).

**4.3 Contraindicaciones:**

- **cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;**
- **hematuria macroscópica no fillada.**

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

*Retención hídrica e insuficiencia cardíaca:*

La pioglitazona puede producir retención hídrica de fluidos; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o **edad avanzada**), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como **ambas**, insulina y pioglitazona, están **asociadas** a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

*Pacientes de edad avanzada:*

La utilización en combinación con insulina se debe considerar con precaución en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

*Cáncer de vejiga:*

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) cociente de riesgo (HR) = 2,64 (IC del 95% 1,11-6,31, P = 0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

**4.8 Reacciones adversas:**

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas a pioglitazona por regimen de tratamiento				
	En monoterapia	En terapia combinada			
		con metformina	con sulfonilurea	con metformina y sulfonilurea	con insulina
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)					
Cáncer de vejiga	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes	poco frecuentes

**CAMBIOS INTRODUCIDOS A RAIZ DE ESTA ALERTA DE SEGURIDAD EN TODOS LOS PROSPECTOS DE LAS PRESENTACIONES DE ACTOS, GLUSTIN, GLUBRAVA, COMPETACT Y TANDEMACT, EN LOS APARTADOS INDICADOS.**

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**1. QUÉ ES ACTOS/GLUSTIN/GLUBRAVA/COMPETACT Y TANDEMACT Y PARA QUÉ SE UTILIZA:**

Su médico controlará el efecto que Actos/Glustin/Glubrava/Competact/Tandemact le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

**2. ANTES DE TOMAR ACTOS/GLUSTIN/GLUBRAVA/COMPETACT/TANDEMACT:**

No tome Actos/Glustin/Glubrava/Competact/Tandemact:

- si tiene o ha tenido **cáncer de vejiga**
- si tiene **sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico.**

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

Con poca frecuencia (entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes) se ha desarrollado **cáncer de vejiga** en pacientes que toman Actos/Glustin/Glubrava/Competact/Tandemact. Los signos y síntomas incluyen **sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar**. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.