

Informações sobre Segurança da Pioglitazona (Actos®)

Introdução

A Anvisa divulga esse Informe aos profissionais da saúde após o cancelamento do registro do Avandia® (rosiglitazona), medicamento da mesma classe farmacológica do Actos® (pioglitazona).

Apesar de serem da mesma classe, o perfil de segurança entre ambos apresenta diferenças consideráveis.

Por isso, a Anvisa informa que está monitorando as reações adversas e irá, periodicamente, avaliar sua relação benefício/risco, adequando seu texto de bula.

Entretanto, é necessário que os profissionais da saúde avaliem as contra-indicações, advertências e outras informações de segurança da pioglitazona para que seja promovido o uso seguro e racional, notificando as suspeitas de eventos adversos.

Informações gerais

A pioglitazona faz parte de uma nova classe de medicamentos denominada tiazolidinedionas, sendo agonista potente e seletivo para os receptores “gama” ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ). Em seres humanos, os receptores PPAR γ são encontrados em tecidos-alvo, importantes para a ação da insulina, como tecido adiposo, músculo-esquelético e fígado, levando a redução das concentrações de glicose no sangue.

É um medicamento antidiabético de uso oral que atua principalmente reduzindo a resistência à insulina. O cloridrato de pioglitazona é utilizado no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (também conhecido como diabetes mellitus não insulino-dependente ou de início da vida adulta).

A pioglitazona está indicada como um coadjuvante de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (diabetes mellitus não insulino-dependente, DMNID). Actos® (cloridrato de pioglitazona) está indicado para monoterapia, mas está também indicado para uso em combinação com sulfoniluréia, metformina, ou insulina, quando dieta e exercício associados a um agente único não resultam em controle adequado da glicemia. O acompanhamento de diabetes tipo 2 deverá também incluir aconselhamento nutricional, redução de peso quando necessário e exercícios. Estas medidas são importantes

não só para tratamento primário, mas também para manter a eficácia da terapia medicamentosa.

Principais contra-indicações e advertências

Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca Classes III ou IV (New York Heart Association) e hipersensibilidade ao cloridrato de pioglitazona ou quaisquer outros componentes do produto, não devem fazer uso desse medicamento.

Caso o paciente mostrar evidência clínica de doença hepática ativa ou aumento de níveis de transaminase sérica (TGP > 2,5 vezes o limite da normalidade), não deve ser iniciado o tratamento.

Por não existirem dados sobre o uso de Actos® (cloridrato de pioglitazona) em pacientes abaixo de 18 anos de idade, o uso de pioglitazona em pacientes pediátricos não é recomendado.

Pacientes com insuficiência cardíaca sintomática não deve fazer uso do cloridrato de pioglitazona.

Seu uso não é recomendado entre os pacientes com cetoacidose diabética ou diabetes mellitus tipo 1 por ser inefetivo sem a presença de insulina.

Precauções

Pode ocorrer o desenvolvimento ou exacerbação de insuficiência cardíaca devido à retenção de líquidos, além da possibilidade de aparecimento de edemas ou agravamento de edemas existentes.

Os prescritores devem ficar atentos a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia com o uso concomitante com insulina ou hipoglicemiantes orais.

Existem relatos de aumento do risco de fratura óssea em mulheres, especialmente na parte distal do membro superior (braço, mão ou pulso) ou distal do membro inferior (pé, tornozelo, fíbula e tibia).

Pode ocorrer elevação de enzimas hepáticas, por isso a recomendação da monitorização dessas enzimas para todos os pacientes que estejam iniciando a terapia com Actos® (cloridrato de pioglitazona).

Ocorrência de casos de ovulação e aumento do risco de gravidez não planejada em mulheres anovulatórias na pré-menopausa.

Teratogenicidade

É considerado como categoria C (classificação do FDA), ou seja, estudos em animais indicam efeitos adversos no feto, mas não existem estudos disponíveis controlados em mulheres.

Esse medicamento somente deve ser dado para mulheres grávidas se o potencial benefício justificar os riscos potenciais ao feto.

Reações adversas mais relevantes

Existem diversas reações adversas a esse medicamento, nos sistemas órgãos cardiovascular, dermatológico, endócrino, gastrointestinal, hematológico, hepático, músculo-esquelético, neurológico, oftálmico, renal, reprodutivo e respiratório. Abaixo estão descritas algumas das principais.

Apesar de existirem relatos de insuficiência cardíaca e edemas, a pioglitazona parece reduzir níveis de triglicerídeos e produz aumento significativo no colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade). Existem diferenças na modulação da expressão dos receptores nucleares das tiazolidinedionas, o que pode explicar uma menor proporção de eventos cardiovasculares da pioglitazona em comparação com outros medicamentos da mesma classe farmacológica.

Desde 2006, já existiam suspeitas de que as glitazonas estivessem associadas a alguns tipos de cânceres e fraturas. As glitazonas estimulam os receptores γ , que se encontram nos tecidos ativados pelo proliferaor peroxisômico (PPAR γ adiposos, musculares e fígado, aumentando a sensibilidade da insulina. Estes receptores intervêm em muitos outros processos orgânicos e se desconhecem as conseqüências potenciais de sua estimulação em longo prazo. Entretanto, alguns favoreceria oydados experimentais sugerem que a ativação do sistema PPAR aparecimento de câncer.

A pioglitazona tem sido relacionada com câncer de bexiga e leiomiosarcoma e, da mesma forma, a rosiglitazona com lipomas. No ensaio denominado PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) foi registrado um aumento marginal significativo de incidência de câncer de bexiga entre os tratados com pioglitazona (0,5%) comparados ao placebo (0,2%). Os autores da publicação referente ao ensaio PROactive não consideraram atribuíveis ao fármaco.

Entretanto, no estudo ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) e no PROactive foram registrados aumentos da incidência de fraturas ósseas distais com rosiglitazona (9,3%) e pioglitazona (5,1%) comparados aos controle (4,27% e 2,5%, respectivamente).

Outras reações também foram descritas para o produto, como por exemplo: sinusite, cefaléia, distúrbios dentários, diabetes agravado e faringite.

Algumas interações medicamentosas

Atorvastatina	Levonorgestrel
Desogestrel	Levotiroxina
Drospirenona	Medroxiprogesterona
Estradiol	Mestranol
Estradiol Valerate	Midazolam
Etinilestradiol	Noretindrone
Etinodiol Diacetato	Norgestimato
Etonogestrel	Norgestrel
Gemfibrozila	Psyllium
Ginseng	Rifampina
Glucosamina	Erva de São João
Goma Guar	Tipranavir
Cetoconazol	Tolvaptano
	Topiramate

Recomendações

Os profissionais da saúde devem avaliar e monitorar o uso da pioglitazona em seus pacientes buscando uma melhor efetividade e segurança do tratamento.

A Anvisa solicita que seja notificado, prioritariamente, as reações adversas graves¹, mesmo que descritas em bula, pelo sistema NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>