

**19.1.2012**

**LIST ZDRAVOTNÍCKYM PRACOVNÍKOM, TÝKAJÚCI SA MIERNEHO ZVÝŠENIA RIZIKA KARCINÓMU MOČOVÉHO MECHÚRA PRI UŽÍVANÍ PIOGLITAZÓNU.**

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd. si Vás týmto dovoľuje informovať o nedávno zistených bezpečnostných údajoch, ktoré sa týkajú liekov obsahujúcich pioglitazón\*. K dispozícii máme nové epidemiologické údaje a metaanalýzu randomizovaných klinických skúšaní a tieto vykazujú mierne zvýšenie rizika rakoviny močového mechúra pri liekoch obsahujúcich pioglitazón. Ďalšie známe rizikové faktory pre vznik rakoviny močového mechúra sú: vek, anamnéza fajčenia, expozícia niektorým látkam, s ktorými sa pacienti stretli v pracovnom procese či chemoterapeutickým látkam ako je napr. cyklofosfamid alebo predchádzajúce ožarovanie v panvovej oblasti. V prílohe A nájdete zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku; úplná verzia súhrnu charakteristických vlastností lieku je uvedená na webovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

- Užívanie pioglitazónu je teraz kontraindikované u pacientov s:
  - rakovinou močového mechúra v aktívnej fáze alebo
  - anamnézou rakoviny močového mechúra alebo
  - neobjasnenou makroskopickou hematóriou.
- Rizikové faktory rakoviny močového mechúra sa majú vyhodnocovať pred začiatkom liečby pioglitazónom. Všetky neobjasnené prípady makroskopickej hematórie sa majú preskúmať ešte pred začiatkom liečby pioglitazónom.
- Ak sa v prípade liečby u pacienta vyskytne makroskopická hematória alebo iné príznaky, ako je napr. dyzúria alebo nutkavá potreba močiť, mali by ste mu odporučiť, aby sa ihneď obrátil na príslušného odborníka.
- Vzhľadom na rizikové faktory súvisiace s vekom (obzvlášť rakovina močového mechúra, fraktúry u žien a zlyhanie srdca), pred začiatkom liečby starších pacientov treba starostlivo zvážiť prínosy a riziko tejto liečby.
- Po začiatku liečby pioglitazónom treba pacientov po 3 až 6 mesiacoch vyšetriť, aby sa vyhodnotila adekvátnosť ich odpovede na liečbu. Dosiahnutý prínos sa má potvrdzovať pri následných bežných kontrolách.

\*Na Slovensku sú dostupné lieky Actos (hydrochlorid pioglitazónu) a Competact (hydrochlorid pioglitazónu a hydrochlorid metformínu).

## **Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti**

Prípady rakoviny močového mechúra boli častejšie hlásené podľa metaanalýzy kontrolovaných klinických skúšaní v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12506 pacientov, 0,15 %) než u kontrolných skupín (7 prípadov z 10212 pacientov, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11 - 6,31, P = 0,029).

Po vylúčení pacientov, u ktorých expozícia na skúšaný liek v okamihu diagnostikovania rakoviny močového mechúra trvala menej než jeden rok, ostalo 7 prípadov (0,06 %) v skupinách s pioglitazónom a 2 prípady (0,02 %) v kontrolných skupinách. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšie a najvyššími kumulatívnymi dávkami. Nedá sa však vylúčiť ani možné riziko po krátkodobej liečbe. V súvislosti s týmito novými bezpečnostnými informáciami sa pre optimalizáciu pomeru prínosu a rizika pioglitazónu odporúča nasledovné:

- Po začiatku liečby pioglitazónom majú byť pacienti vyšetrení po 3 - 6 mesiacoch, aby sa mohla vyhodnotiť ich odpoveď na liečbu (napr. zníženie HbA1c).
- Ak sa u pacientov nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď na liečbu, liečba pioglitazónom sa má ukončiť.
- Vzhľadom na možné riziko pri dlhodobej liečbe má lekár pri nasledujúcich bežných kontrolách potvrdiť prospešnosť liečby pioglitazónom (pozri prílohu A)
- Vzhľadom na riziká súvisiace s vekom (obzvlášť rakovina močového mechúra, fraktúry u žien a zlyhanie srdca) sa má pomer prínosu a rizika u starších pacientov starostlivo zvážiť ešte pred začiatkom liečby pioglitazónom.
- Liečba pioglitazónom v kombinácii s inzulínom u starších pacientov sa má starostlivo zvážiť vzhľadom na zvýšené riziko závažného zlyhania srdca.
- Ak sa pioglitazón podáva starším pacientom, lekár má začať s najnižšou možnou dávkou a postupne dávkou zvyšovať, hlavne ak sa používa v kombinácii s inzulínom.

Upravené texty súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov schválené Európskou liekovou agentúrou (EMA) sú uvedené v prílohe A a v úplnej verzii sú dostupné na webovej stránke EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

V prílohe tohto listu je aj Preskripčná príručka pre lekárov, ktorá pomôže pri implementácii týchto pokynov. Tento materiál si môžete vyžiadať z medicínskeho oddelenia spoločnosti Eli Lilly Slovakia s.r.o. na adrese Panenská 6, 811 03, tel.: +421 220 663 111, fax: +421 220 663 1129, e-mail: [medinfo\\_sk@lilly.com](mailto:medinfo_sk@lilly.com).

Rozoslanie tohto listu bolo schválené Európskou liekovou agentúrou EMA, Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv a držiteľom registračného rozhodnutia.

## **Hlásenie nežiaducich účinkov**

Zdravotnícki pracovníci majú hlásiť ŠÚKL-u akékoľvek podozrenie na nežiaduci účinok spojený s užívaním liekov obsahujúcich pioglitazón.

Kontakt: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, Fax.: 02 507 01 237 e-mail: [pharmacovigilance@sukl.sk](mailto:pharmacovigilance@sukl.sk)

Okrem toho môžete tieto informácie nahlásiť aj miestnemu zastúpeniu spoločnosti Takeda:

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, Bratislava 811 03, Slovenská republika, tel.: +421 220 663 111, fax: +421 220 663 129, email: [phv\\_czsk@lilly.com](mailto:phv_czsk@lilly.com) .

V prípade hlásenia Vás prosíme o poskytnutie čo najviac dostupných informácií vrátane anamnézy, konkomitantnej liečby, dátumu začatia liečby a dĺžky jej trvania.

## **Kontaktné informácie**

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie, obráťte sa, prosím, na medicínske oddelenie spoločnosti Eli Lilly Slovakia s.r.o. na adrese: Panenská 6, Bratislava 811 03, Slovenská republika, tel.: +421 220 663 111, fax: +421 220 663 129, e-mail: medinfo\_sk@lilly.com

S pozdravom,



MUDr. Daniela Kollárová  
Clinical Research Physitian, Lilly Diabetes



MUDr. Josef Bednařík, MBA  
Director Lilly Diabetes, Central European Cluster

**Príloha A – Upravená informácia o lieku**

**Príloha B - Pioglitazón - preskripčná príručka pre lekárov**

## **PRÍLOHA A**

### **Zoznam zmien vykonaných v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC)**

#### **Časť 4.1 – Terapeutické indikácie**

EMA potvrdila, že pioglitazón ostáva platnou možnosťou liečby pre niektorých pacientov s diabetom typu 2, ak iný typ liečby nebol vhodný (metformín) alebo nie je dostatočne účinný. Pacienti majú byť starostlivo vyberaní a po 3 – 6 mesiacoch od začiatku liečby pioglitazónom majú byť vyšetrení, aby sa dala vyhodnotiť ich odpoveď na liečbu (napr. zníženie HbA1c). Ak u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom sa má ukončiť. Vzhľadom na možné riziká pri dlhotrvajúcej liečbe majú predpisujúci lekári potvrdiť dosiahnutú prospešnosť pioglitazónu pri následných bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

#### **Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania**

##### **Starší pacienti**

Lekári majú začínať liečbu s najnižšími možnými dávkami a zvyšovať dávky postupne, hlavne keď sa pioglitazón podáva v kombinácii s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a zlyhanie srdca).

#### **Časť 4.3 - Kontraindikácie**

- rakovina močového mechúra teraz alebo v minulosti
- neobjasnená makroskopická hematúria

#### **Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní lieku**

##### **Starší pacienti**

Súčasné podávanie pioglitazónu s inzulínom sa má u starších pacientov starostlivo zvážiť, pretože táto kombinácia zvyšuje riziko závažného zlyhania srdca.

Vzhľadom na riziká súvisiace s vekom (predovšetkým rakovina močového mechúra, fraktúry a zlyhanie srdca), pred začiatkom a v priebehu liečby starších pacientov sa má starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika tejto liečby.

##### **Rakovina močového mechúra**

Prípady rakoviny močového mechúra boli častejšie hlásené pri metaanalýze kontrolovaných klinických skúšaní s pioglitazónom (19 prípadov z 12506 pacientov, 0,15 %) než u kontrolných skupín (7 prípadov z 10212 pacientov, 0,07 %) HR=2,64 (95 % CI 1,11 - 6,31, P = 0,029).

Po vylúčení pacientov, u ktorých expozícia na skúšaný liek v okamihu diagnostikovania rakoviny močového mechúra trvala menej než jeden rok, ostalo 7 prípadov (0,06 %) v skupinách s pioglitazónom a 2 prípady (0,02 %) v kontrolných skupinách. Dostupné epidemiologické údaje tiež naznačujú mierne zvýšené riziko rakoviny močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, hlavne u pacientov liečených najdlhšie a najvyššími kumulatívnymi dávkami. Nedá sa však vylúčiť ani možné riziko po krátkodobej liečbe.

Rizikové faktory rakoviny močového mechúra sa majú vyhodnotiť pred začiatkom liečby pioglitazónom (riziká zahŕňajú vek, anamnézu fajčenia, expozíciu niektorým látkam, s ktorými sa pacienti stretli v pracovnom procese či chemoterapeutickým látkam ako je napr. cyklofosamid alebo predchádzajúce ožarovanie v panvovej oblasti). Akákoľvek makroskopická hematúria má byť vyšetrená ešte pred začiatkom liečby pioglitazónom.

Ak sa v priebehu liečby pioglitazónom objaví makroskopická hematúria alebo iné príznaky, ako napr. dyzúria alebo nutkavá potreba močiť, pacienti majú ihneď vyhľadať svojho lekára.

#### **Časť 4.8 – Nežiaduce účinky**

Zahrnutie rakoviny močového mechúra ako menej častého nežiaduceho účinku.

## Zoznam zmien v Písomnej informácii pre používateľov

### Časť 1 – Čo je Actos/Competact a na čo sa používa

Je to antidiabetický liek na liečbu ochorenia diabetes mellitus typu 2 (nezávislý na inzulíne), ak je metformín nevhodný alebo mal nedostatočný účinok. Po 3 – 6 mesiacoch od začiatku liečby Váš lekár skontroluje, či má Actos/Competact správny účinok.

Actos sa môže používať samostatne u tých pacientov, ktorí nemôžu užívať metformín a u ktorých sa nepodarilo diétou a cvičením kontrolovať hladinu cukru v krvi; alebo sa môže pridať k inej liečbe (ako napr. k metformínu, sulfonylmočovine alebo k inzulínu), ktorej sa nepodarilo dostatočne kontrolovať cukor v krvi.

### Časť 2 – Skôr ako použijete Actos/Competact

Neužívajte Actos/Competact

- ak máte alebo ste niekedy mali rakovinu močového mechúra.
- ak máte krv v moči a Váš lekár tento stav ešte nevyšetril.

### Časť 4 – Možné vedľajšie účinky

U pacientov užívajúcich Actos/Competact sa rakovina močového mechúra vyskytuje menej často (1 - 10 pacientov z 1000). Znamky a príznaky ochorenia zahŕňajú krv v moči, bolesť pri močení alebo náhlu potrebu močiť. Ak máte niektorý z týchto príznakov, čo najskôr o tom informujte svojho lekára.

**Pioglitazón - preskripčná príručka pre lekárov:**  
**Výber vhodných pacientov a zvládanie rizík**

Európska lieková agentúra (EMA) preskúmala možnú súvislosť medzi Actosom (pioglitazónom) a zvýšeným rizikom rakoviny močového mechúra a potvrdila, že hoci pri podávaní pioglitazónu existuje malé riziko vzniku rakoviny močového mechúra, prínos jeho liečby u obmedzenej skupiny pacientov s diabetom typu 2 naďalej prevažuje nad jeho rizikami. Na zvládnutie týchto rizík sa prijalo niekoľko odporúčaní týkajúcich sa výberu pacientov a následného monitorovania účinnosti u jednotlivých pacientov.

EMA vyžaduje, aby bol tento edukačný materiál poskytnutý všetkým lekárom a zdravotníckym pracovníkom v Európe, ktorí budú predpisovať /používať pioglitazón. Tento preskripčný materiál poskytuje informácie o výbere vhodných pacientov na základe prieskumu agentúry EMA, a tiež Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnú informáciu pre používateľov.

Healthcare professionals should ensure that they are familiar with the updated SmPC accompanying this prescribing guide to ensure they are fully aware of the potential risks involved, and to ensure that the optimal benefit-risk balance is maintained for each patient.

**Celkové zhrnutie**

Pioglitazón je indikovaný na monoterapiu, dvojkombinačnú alebo trojkombinačnú perorálnu liečbu u pacientov, ktorým sa nemôže podávať metformín, alebo u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou napriek maximálnej tolerovanej dávke metformínu, sulfonylmočoviny alebo oboch týchto liekov. Pioglitazón je tiež indikovaný v kombinácii s inzulínom u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s nedostatočnou glykemickou kontrolou inzulínom, pre ktorých je metformín z dôvodov kontraindikácie alebo intolerancie nevhodný.

(Všetky podrobnosti týkajúce sa preskripcie nájdete v priloženom SPC).

- Pioglitazón sa nesmie používať na liečbu prvej línie pri diabetes mellitus typu 2.
- Po začiatku liečby pioglitazónom sa má odpoveď pacientov na liečbu vyhodnotiť po 3 - 6 mesiacoch (napr. zníženie HbA1c). U pacientov, ktorí nevykazujú adekvátnu odpoveď, sa má liečba pioglitazónom prerušiť. Vzhľadom na možné riziká pri dlhšej liečbe majú lekári predpisujúci tento liek potvrdiť prospešnosť a dĺžku trvania liečby pioglitazónom pri následných bežných kontrolách.

**Ako zvládať riziko rakoviny močového mechúra, zlyhanie srdca a použitie lieku u starších pacientov**

**1. Rakovina močového mechúra**

Rakovina močového mechúra je u ľudí zriedkavá [Tyczynski 2003] a u pacientov s diabetom typu 2 sa vyskytuje o 40 % častejšie než u osôb bez diabetu [Larsson 2006, MacKenzie 2011]. Údaje zozbierané z klinických štúdií s pioglitazónom potvrdzujú mierne zvýšenie rizika u pacientov s pioglitazónom; pričom údaje z klinických skúšaní a obzvlášť epidemiologických štúdií naznačujú krátkodobý a v druhom prípade dlhodobý účinok. Prípady rakoviny močového mechúra boli častejšie hlásené podľa metaanalýzy kontrolovaných klinických skúšaní v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %) než u kontrolných skupín (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia skúšaným liekom v okamihu diagnostikovania rakoviny močového mechúra menej než 1 rok, sa

objavilo 7 prípadov (0,06 %) v skupine s pioglitazónom a 2 prípady(0,02 %) v kontrolných skupinách. Mierne zvýšenie rizika sa zaznamenalo aj v niektorých epidemiologických štúdiách.

### ***Princípy klinickej praxe***

- Keďže sa nedávno zistilo mierne zvýšenie rizika výskytu rakoviny močového mechúra v súvislosti s podávaním pioglitazónu, lekári začínajúci liečbu pioglitazónom majú do svojej bežnej lekárskej praxe zaradiť nasledujúce postupy:
- Rizikové faktory rakoviny močového mechúra sa majú vyhodnocovať pred začiatkom liečby pioglitazónom (riziká zahŕňajú vek, anamnézu fajčenia, expozíciu látkam, s ktorými sa pacienti stretli v pracovnom procese, či chemoterapeutickým látkam ako napr. cyklofosfamidu, alebo predchádzajúce ožarovanie v panvovej oblasti).
- Pacientom s anamnézou rakoviny močového mechúra sa pioglitazón nemá podávať
- Pred začiatkom liečby pioglitazónom sa majú preskúmať všetky prípady neobjasnenej hematúrie. Pacienti majú byť poučení, aby v priebehu liečby svojmu lekárovi ihneď nahlásili všetky prípady hematúrie alebo iné príznaky, ako napr. dyzúriu alebo naliehavú potrebu močiť.
- Vyšetrenie na hematúriu sa má vykonávať pravidelne, ako súčasť bežného testovania moču u diabetikov. Ak je hematúria symptomatická, trvalá alebo viditeľná a ak sa nedá zistiť iná jej príčina, pacient by má byť odoslaný na vyšetrenie k inému špecialistovi.

### **2. Retencia tekutín a kongestívne zlyhanie srdca (CHF):**

- Pioglitazón je kontraindikovaný u pacientov so zlyhaním srdca alebo anamnézou zlyhania srdca.
- Pri liečbe pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre rozvoj kongestívneho zlyhania srdca (napr. prekonaný infarkt myokardu, symptomatická ischemická choroba srdca alebo vyšší vek pacienta), lekár má začať s najnižšou možnou dávkou a postupne dávkou zvyšovať.
- U pacientov sa majú sledovať známky a príznaky zlyhania srdca, prírastok na hmotnosti alebo edém; hlavne u tých, ktorí majú zníženú srdcovú rezervu.
- Súčasné podávanie pioglitazónu a inzulínu môže zvyšovať riziko edému.
- Ak sa objaví akékoľvek zhoršenie kardiálnej funkcie, liečbu pioglitazónom treba prerušiť.

### **3. Starší pacienti**

- Súčasné podávanie pioglitazónu s inzulínom u starších pacientov sa má starostlivo zvážiť, pretože existuje zvýšené riziko závažného zlyhania srdca.
- Vzhľadom na riziká súvisiace s vekom (hlavne rakovina močového mechúra, distálne fraktúry u žien a zlyhanie srdca) sa má pred liečbou aj v jej priebehu starostlivo zvažovať prínos a riziko u starších pacientov.
- Lekári majú začínať liečbu najnižšou možnou dávkou a postupne dávkou zvyšovať, obzvlášť ak sa pioglitazón užíva v kombinácii s inzulínom.

## PRESKRIČNÝ ALGORITMUS

### PIOGLITAZÓN

Pioglitazón sa **nemá používať** ako liek prvej línie

V Európe je pioglitazón indikovaný ako liek na diabetes mellitus typu 2:

ako **monoterapia**

- u dietujúcich a cvičiacich pacientov (predovšetkým s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kontrolou, pre ktorých je metformín nedostatočný kvôli kontraindikácii a intolerancii

ako **dvojkombinačná perorálna liečba**:

- s metformínom, u pacientov (predovšetkým s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kontrolou napriek maximálnej tolerovanej dávke metformínu v monoterapii
- so sulfonylmočovinou, iba u pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou napriek maximálnej tolerovanej dávke sulfonylmočoviny v monoterapii, u ktorých sa objavuje intolerancia na metformín, alebo u ktorých je metformín kontraindikovaný

ako **trojkombinačná perorálna liečba** s:

- metformínom a sulfonylmočovinou, u pacientov (predovšetkým s nadváhou) s nedostatočnou glykemickou kontrolou napriek dvojkombinačnej perorálnej liečbe.

Pioglitazón je tiež indikovaný v kombinácii s inzulínom u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s nedostatočnou glykemickou kontrolou inzulínom, pre ktorých je metformín nevhodný kvôli kontraindikácii alebo intolerancii.

