

V Praze dne 20. ledna 2012

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

v zastoupení společnosti Takeda Pharmaceuticals Europe Ltd. Vám v příloze zasíláme edukační materiál Pioglitazon - preskripční informace pro lékaře, výběr pacienta a zvládání rizik. Materiál je určen pro lékaře, u kterých se předpokládá předepisování nebo používání přípravků obsahujících pioglitazon*, a obsahuje důležité instrukce vycházející ze zjištěných bezpečnostních údajů.

Pioglitazon by neměl být užíván jako lék první volby

Užívání pioglitazonu je kontraindikováno u pacientů se současným nebo anamnestickým karcinomem močového měchýře nebo s neobjasněnou makroskopickou hematurií.

Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být vyhodnoceny rizikové faktory karcinomu močového měchýře. Jakákoli nevysvětlená makroskopická hematurie by měla být vyšetřena.

U starších pacientů by měl být pečlivě vyhodnocen poměr přínosu a rizika léčby s ohledem na rizikové faktory spojené s věkem (obzvláště karcinomu močového měchýře, fraktur u žen a srdečního selhání). Také by mělo být zvláště opatrně zváženo užívání pioglitazonu v kombinaci s inzulinem vzhledem ke zvýšenému riziku závažného srdečního selhání. Lékař by měl u starších pacientů zahájit léčbu nejnižšími možnými dávkami a zvyšovat dávku postupně, obzvláště pokud je podáván v kombinaci s inzulinem.

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách.

Revidované údaje Souhrnu údajů o přípravku a Příbalové informace schválené Evropskou lékovou agenturou, jsou součástí dopisu, v nezkrácené verzi jsou připojeny v příloze a dostupné na webových stránkách EMA www.ema.europa.eu.

Hlášení nežádoucích účinků

Zdravotníci odborníci by měli hlásit SÚKL jakékoliv podezření na nežádoucí účinek spojený s užíváním přípravků obsahujících pioglitazon (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Mimo to můžete nahlásit tyto informace také na místním zastoupení společnosti Takeda:

Eli Lilly ČR, Pobřežní 12, Praha 8, 186 00, Česká republika

Telefon: +420 234 664 111

Fax: + 420 234 664 130

email: phv_czsk@lilly.com

V případě hlášení Vás prosíme o poskytnutí co nejvíce dostupných informací, včetně anamnézy, konkomitantní medikace a data zahájení a trvání léčby.

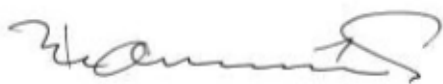
*V České republice jsou obchodovány přípravky Actos (pioglitazonum hydrochloridum) a Competact (pioglitazonum hydrochloridum a metforminum hydrochloridum).

Další informace týkající se této komunikace

Rozeslání této komunikace bylo schváleno Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). Texty jsou také k dispozici na <http://www.sukl.cz/leciva/rok-2012>.

Pokud budete mít jakékoliv další dotazy nebo budete požadovat doplňující informace, kontaktujte prosím medicínské oddělení Eli Lilly ČR, s.r.o, Pobřežní 12, 186 00, Praha 8, tel. +420 234 664 111, fax. +420 234 664 130.

S pozdravem



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



MUDr. Terezie Skokanová
Medical Advisor Lilly Diabetes

Příloha A:

- Seznam změn v Souhrnu údajů o přípravku (SPC)
- Seznam změn v Příbalové informaci

Pioglitazon – preskripční informace pro lékaře

- Výběr pacienta a zvládání rizik
- Zvládání rizik karcinomu močového měchýře, srdečního selhání a použití u starších pacientů
- Preskripční algoritmus

Seznam změn v Souhrnu údajů o přípravku (SPC)

Část 4.1 **Terapeutické indikace**

EMA potvrdila, že pioglitazon zůstává platnou léčebnou možností u některých pacientů s diabetem typu 2, pokud jiná léčba (metformin) není vhodná, nebo není účinná. Pacienti by měli být pečlivě vybráni a odpověď na léčbu by měla být posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz část 4.4).

Část 4.2 **Dávkování a způsob podání**

Starší pacienti

Lékaři by měli zahájit léčbu s co nejnižšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulinem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

Část 4.3 **Kontraindikace**

- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií

Část 4.4 **Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Starší pacienti

Pouze s opatrností by mělo být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu by u starších pacientů měl být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zvážěn přínos a rizika léčby.

Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15%), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, P=0,029).

Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06%) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02%) v kontrolní skupině. Dostupná epidemiologická data také naznačují malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, zejména u pacientů léčených nejdelší dobu a s nejvyššími kumulativními dávkami. Možné riziko po krátkodobé léčbě nemůže být vyloučeno.

Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti).

Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena případná makroskopická hematurie.

Pacienti by měli být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

Část 4.5 Nežádoucí účinky

Zahrnutí karcinomu močového měchýře jako méně častého nežádoucího účinku.

Seznam změn v Příbalové informaci

Část 1 Co je Actos/Competact a k čemu se používá

Je to antidiabetický lék, který se používá na léčbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu), když metformin není vhodný nebo nedostatečně účinkoval. Po 3 až 6 měsících od začátku léčby Váš lékař zkontroluje, zda má Actos/Competact správný účinek.

Přípravek Actos může být používán samostatně u pacientů, kteří nemohou užívat metformin a u kterých se nepodařilo dietou a cvičením regulovat hladinu cukru v krvi, nebo může být přidán k léčbě jinými přípravky (jako je metformin, sulfonylurea nebo inzulin), kterými se nepodařilo dostatečně regulovat hladinu cukru v krvi.

Část 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Actos/Competact užívat

Neužívejte Actos/Competact

- jestliže máte nebo jste někdy měli rakovinu močového měchýře.
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař tento stav ještě nevyšetřil.

Část 4 Možné nežádoucí účinky

U pacientů užívajících Actos byla zaznamenána rakovina močového měchýře, a to s frekvencí méně častou (1-10 pacientů z 1000). Příznaky zahrnují krev v moči, bolest při močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, informujte o tom co nejdříve svého lékaře.

Pioglitazon – preskripční informace pro lékaře

Výběr pacienta a zvládání rizik

Evropská léková agentura přezkoumala možnou spojitost mezi podáním léčivých přípravků s obsahem pioglitazonu a zvýšeným rizikem karcinomu močového měchýře. Agentura potvrdila, že ačkoli nálezy naznačují malé riziko vzniku karcinomu močového měchýře spojené s podáváním pioglitazonu, je třeba, aby zůstal dostupný jako léčebná možnost pro pacienty s diabetem 2. typu, ale pouze pokud není možná nebo selhala jiná léčba (např. metformin).

Ke zvládání rizika vzniku karcinomu močového měchýře byla přijata různá doporučení týkající se výběru pacientů a následného monitorování účinnosti u jednotlivých pacientů.

EMA požaduje, aby byl všem lékařům a zdravotnickým odborníkům v Evropě, u kterých se předpokládá předepisování nebo používání pioglitazonu, předán edukační materiál. Návod pro předepisování poskytuje informace týkající se výběru vhodného pacienta stanovené na základě zjištění EMA, Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci.

Předepisující lékař by se měl pečlivě seznámit s aktualizovaným Souhrnem údajů o přípravku, který je přiložen k této preskripční informaci, aby si byl plně vědom možného rizika spojeného s tímto přípravkem a zajistil, že u každého pacienta je dosažen optimální poměr přínosu a rizika léčby.

Shrnutí

Pioglitazon je indikován pro použití v monoterapii, v dvojkombinaci a trojkombinaci perorální terapie u pacientů, kterým nelze podávat metformin, nebo u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávkou metforminu, nebo sulfonylmočoviny, nebo obou přípravků. Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance. Všechny podrobnosti týkající se preskripce naleznete v příloženém SPC, které je dostupné na webové stránce SÚKL www.sukl.cz v Databázi léků.

Pioglitazon by v léčbě diabetes mellitus 2. typu neměl být užíván jako lék první volby. Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA1c). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách.

Zvládání rizik karcinomu močového měchýře, srdečního selhání a použití u starších pacientů

1. Karcinom močového měchýře

Karcinom močového měchýře se vyskytuje vzácně [Tyczynski 2003] a ve srovnání s běžnou populací je jeho výskyt vyšší o 40% u pacientů s diabetem 2. typu [Larsson 2006, MacKenzie 2011]. Údaje nashromážděné z klinických studií s pioglitazonem naznačují malé zvýšení rizika u pacientů užívajících pioglitazon; údaje z klinických a epidemiologických studií naznačují časný (riziko při krátkodobé léčbě) a dlouhodobý (riziko při prolongovaném použití) účinek. Případy karcinomu močového měchýře byly hlášeny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15%), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07%). Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06%) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02%) v kontrolní skupině. Malé zvýšení rizika bylo pozorováno také v některých epidemiologických studiích.

Zásady klinické praxe

Vzhledem k nedávno rozpoznanému malému zvýšení rizika výskytu karcinomu močového měchýře ve spojitosti s podáváním pioglitazonu by měli předepisující lékaři zahajující léčbu pioglitazonem zařadit do své běžné praxe následující postup:

- Pioglitazon je kontraindikován u pacientů se současným nebo anamnestickým karcinomem močového měchýře.
- Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti).
- Pioglitazon je kontraindikován u pacientů s nevyšetřenou makroskopickou hematurií.
- Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena případná makroskopická hematurie. Pacienti by měli být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.
- Testování hematurie by mělo být prováděno pravidelně jako součást pravidelného testování moči u diabetiků. Pokud je zjištěna hematurie, která přetrvává, a nemůže být identifikována jiná příčina, pacient by měl být vyšetřen specialistou.

2. Retence tekutin a městnavé srdeční selhání

- Pioglitazon je kontraindikován u pacientů se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání.
- Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může exacerbovat nebo urychlit srdeční selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhávání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné.
- U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu.
- Inzulin i pioglitazon mohou vyvolat retenci tekutin, proto současné podávání pioglitazonu a inzulinu může zvýšit riziko edému.
- U pacientů by měly být sledovány příznaky srdečního selhání, přibývání na váze a otoky, pokud je pioglitazon používán současně s inzulinem. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu pioglitazonem přerušit.

3. Starší pacienti

- Pouze s opatrností by mělo být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.
- Před zahájením léčby a v jejím průběhu by u starších pacientů měl být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště karcinom močového měchýře, distální fraktury u žen a srdeční selhání) pečlivě zvážen přínos a rizika léčby.
- Lékaři by měli zahájit léčbu s co nejnížšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulinem.

PRESKIPČNÍ ALGORITMUS

PIOGLITAZON

Pioglitazon by neměl být používán jako lék první volby

Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě diabetes mellitus 2. typu,

v monoterapii

- u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kontrolou glykemie dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci,

v perorální terapii v dvojkombinaci

- s metforminem u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v perorální monoterapii,
- se sulfonylureou u dospělých pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku sulfonylurey v perorální monoterapii, a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci,

v perorální terapii v trojkombinaci

- s metforminem a sulfonylureou, u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci.

Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulinem u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie inzulinem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance.

