

Forskrivningsveiledning for pioglitazon: Korrekt pasientutvelgelse og pasientrisikohåndtering

Bakgrunn

Etter at European Medicines Agency (EMA) har undersøkt en mulig forbindelse mellom pioglitazon og forhøyet risiko for blærekreft, uttaler EMA at selv om pioglitazon gir en liten risiko for blærekreft, er nytten fremdeles større enn risikoen i en begrenset populasjon av pasienter med type 2-diabetes. EMA kommer med flere anbefalinger for håndtering av denne risikoen gjennom grundig pasientutvelgelse og pågående monitorering av effekt hos individuelle pasienter.

EMA har bedt om at det sendes ut en informasjonspakke til alle leger og helsearbeidere som forventes å forskrive/bruke pioglitazon i Europa. Denne forskrivningsveiledningen gir informasjon om riktig pasientutvelgelse basert på EMAs undersøkelse, preparatomtale (SmPC) og pakningsvedlegg.

Helsearbeidere må gjøre seg kjent med oppdatert SmPC som følger denne forskrivningsveiledningen, slik at de er kjent med potensielle risikoer, og slik at det optimale nytte-/risikoforholdet opprettholdes for hver enkelt pasient.

Generelt

- Pioglitazon skal ikke brukes som førstelinjeterapi ved behandling av type 2 diabetes mellitus.
- Etter oppstart av behandling med pioglitazon skal pasientene følges opp etter 3 til 6 måneder for å vurdere nytten av behandlingen (f.eks. reduksjon i HbA1c). Hos pasienter som ikke viser adekvat respons, skal pioglitazon seponeres. I lys av potensielle risikoer ved langvarig behandling, skal legene bekrefte at nytten av pioglitazon er opprettholdt ved senere rutineundersøkelser.

Veiledning i risikohåndtering for blærekreft: hjertesvikt og bruk hos eldre

1. Blærekreft

Blærekreft forekommer sjelden hos mennesker [Tyczynski 2003], men pasienter med diabetes type 2 har 40 % høyere forekomst enn den generelle, ikke-diabetiske populasjonen [Larsson 2006, MacKenzie 2011]. Akkumulerte data fra studier av pioglitazon antyder en liten økning i risiko for pasienter som behandles med pioglitazon; og data fra kliniske undersøkelser og epidemiologiske studier antyder hver for seg henholdsvis en tidlig og en sen effekt. I en metaanalyse av kontrollerte kliniske undersøkelser med pioglitazon ble forekomst av blærekreft rapportert hyppigere (19 tilfeller blant 12 506 pasienter, 0,15 %) enn i kontrollgruppene (7 tilfeller blant 10 212 pasienter, 0,07 %). Etter utelukkelse av pasienter der eksponeringen for studielegemidlet var kortere enn ett år på tidspunktet for diagnostisering av blærekreft, var det 7 tilfeller (0,06 %) med pioglitazon og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. En litt forhøyet risiko er også sett i noen epidemiologiske studier.

Prinsipper for klinisk håndtering

Siden en liten økning i risikoen for blærekreft nylig er satt i sammenheng med bruk av pioglitazon, skal legen innlemme følgende i sin rutinemessige praksis ved oppstart av behandling med pioglitazon.

- Risikofaktorer for blærekreft må utredes før oppstart av pioglitazonbehandling (risikoene omfatter alder, røyking, eksponering for kjemikalier i arbeid eller gjennom kjemoterapi, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet).
- Pasienter som har hatt blærekreft skal ikke behandles med pioglitazon.
- Hematuri med ukjent årsak skal utredes før oppstart av pioglitazonbehandling. Under behandlingen skal pasientene informeres om å kontakte lege umiddelbart ved hematuri eller andre symptomer som dysuri, eller plutselig trang til vannlating.
 - Det skal tas regelmessige prøver for hematuri som del av rutinemessige urinprøver for diabetes. Hvis hematuri er symptomatisk, vedvarende eller synlig og andre årsaker ikke kan identifiseres, skal pasientene henvises til spesialist for oppfølging.

2. Væskeretensjon og kronisk hjertesvikt (CHF):

- Pioglitazon er kontraindisert hos pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt.
- Ved behandling av pasienter som har minst én risikofaktor for å utvikle kronisk hjertesvikt (f.eks. tidligere hjerteinfarkt, symptomatisk koronarsykdom eller er eldre), skal legene starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis.
- Pasientene må observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig pasienter med redusert hjertereserve.
- Samtidig bruk av pioglitazon og insulin kan øke risikoen for ødem.
- Pioglitazon skal seponeres hvis hjertestatusen forverres.

3. Eldre pasienter

- Kombinasjonsbehandling med insulin må vurderes med varsomhet hos eldre på grunn av økt risiko for alvorlig hjertesvikt.
- I lys av aldersrelaterte risikoer (særlig blærekreft, distale frakturer og hjertesvikt), må nytte-/risikoforholdet vurderes nøye både før og under behandling av eldre.
- Legen skal starte behandlingen med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis, særlig når pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin.

FORSKRIVNINGIALGORITME

PIOGLITAZON

Pioglitazon skal ikke brukes som førstelinjebehandling

I Europa er pioglitazon indisert for behandling av type 2 diabetes mellitus:

som **monoterapi**

- hos pasienter (særlig overvektige pasienter) som ikke kontrolleres adekvat med diett og trening, og der metformin ikke er egnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse

som **peroral dualterapi** i kombinasjon med

- metformin, hos pasienter (særlig overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolerert dose av monoterapi med metformin
- et sulfonylurea-preparat, kun hos pasienter som viser intoleranse overfor metformin eller der metformin er kontraindisert, med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolerert dose av monoterapi med et sulfonylurea-preparat.

som **peroral trippelbehandling** i kombinasjon med

- metformin og et sulfonylurea-preparat, hos pasienter (særlig overvektige pasienter) med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for peroral dualterapi.

Pioglitazon er også indisert for kombinasjon med insulin til type 2 diabetes mellitus-pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på insulin, der metformin er uegnet på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.

