

## **Opas Incresync-valmistetta (alogliptiini/pioglitatsoni) määrävälle: oikeiden potilaiden valinta ja potilaiden riskien hallinta**

Euroopan lääkevirasto (EMA) on tarkastellut Actos-valmisteen (pioglitatsoni) ja virtsarakkosyövän riskin suurenemisen mahdollista yhteyttä ja päätenyt siihen tulokseen, että vaikka pioglitatsonin käyttöön liittyy pieni virtsarakkosyövän riski, sen hyödyt ovat edelleen suuremmat kuin riskit rajallisessa, tyypin 2 diabetesta sairastavassa potilaspopulaatiossa. Virasto antoi useita suosituksia siitä, miten tätä riskiä voi hallita valitsemalla potilaat huolellisesti ja seuraamalla jatkuvasti valmisteen tehoa kunkin potilaan hoidossa. Nämä suositukset koskevat kaikkia pioglitatsonia sisältäviä lääkkeitä, myös Incresync-valmistetta, joka on kiinteä alogliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmä.

EMA on vaatinut, että kaikille lääkäreille ja terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän/käyttävän Incresync-valmistetta Euroopassa, toimitetaan koulutuspaketti. Tämä määräämisopas antaa tietoa oikeiden potilaiden valinnasta EMA:n katsauksen, valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen pohjalta.

Incresync (alogliptiini/pioglitatsoni) on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten) potilaiden glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä pioglitatsonilla eikä potilaalle sovi metformiini vasta-aiheiden tai intoleranssin takia.

Incresync on tarkoitettu yhdistettäväksi metformiinihoitoon (kolmoisyhdistelmähoito) ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten potilaiden) glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan suurimmilla siedetyillä metformiini- ja pioglitatsoniannoksilla.

Lisäksi Incresync-valmistetta voidaan käyttää korvaamaan tyypin 2 diabetesta sairastavien vähintään 18-vuotiaiden aikuisten erilliset alogliptiini- ja pioglitatsonitabletit, kun potilaita hoidetaan jo tällä yhdistelmällä.

(Katso täydelliset määräämisohjeet oheisesta Incresync-valmisteyhteenvedosta.)

- Incresync-valmistetta ei pidä käyttää tyypin 2 diabeteksen ensilinjan hoitona.
- Incresync-hoidon aloittamisen jälkeen potilaiden hoitovastetta on arvioitava 3–6 kuukauden jälkeen (esim. HbA1c-arvon pieneneminen). Jos potilas ei saa riittävää vastetta, Incresync-hoito lopetetaan. Koska pitkäkestoiseen pioglitatsonihoitoon liittyy mahdollisia riskejä, lääkettä määräävien lääkäreiden on varmistettava kontrollikäynneillä, että Incresync-valmisteen hyöty on säilynyt.

### **Virtsarakkosyöpää, sydämen vajaatoimintaa ja valmisteen käyttöä iäkkäiden hoidossa koskevat riskinhallintaohjeet**

#### **1. Virtsarakkosyöpä**

Virtsarakkosyöpä on ihmisillä harvinainen [Tyczynski 2003], ja tyypin 2 diabeetikoilla sitä ilmenee 40 % enemmän kuin ei-diabeetikoilla [Larsson 2006, MacKenzie 2011]. Pioglitatsonitutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että pioglitatsonilla hoidettavilla potilailla on hieman suurentunut virtsarakkosyövän riski; kun kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tutkimusten tietoja tarkastellaan erikseen, kliinisten tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että vaikutus ilmenee hoidon alkuvaiheessa ja epidemiologisten tutkimusten siihen, että vaikutus ilmenee myöhemmin. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-

analyysissä virtsarakkosyöpätapauksia raportoitiin useammin pioglitatsonin käyttäjillä (19 tapausta 12 506 potilasta kohden, 0,15 %) kuin kontrolliryhmissä (7 tapausta 10 212 potilasta kohden, 0,07 %). Kun tarkastelusta jätettiin pois potilaat, joiden altistus tutkimuslääkkeelle oli kestänyt alle vuoden virtsarakkosyövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli 7 (0,06 %) pioglitatsoniryhmässä ja 2 (0,02 %) kontrolliryhmissä. Hieman suurentunut riski on havaittu myös joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa.

### ***Kliinisen hoidon periaatteet***

Koska viime aikoina on havaittu, että pioglitatsonin käyttöön liittyy hieman suurentunut virtsarakkosyövän riski, lääkettä määräävän pitää ottaa seuraavat asiat osaksi tavanomaista käytäntöään Incresync-hoidon aloittamisen yhteydessä.

- Virtsarakkosyövän riskitekijät pitää arvioida ennen Incresync-hoidon aloittamista (riskitekijöitä ovat mm. ikä, tupakointihistoria, altistuminen joillekin työperäisille tai kemoterapia-aineille, kuten syklofosamidille, tai aiempi sädehoito lantion alueelle).
- Virtsarakkosyövän aiemmin sairastaneille potilaille ei saa antaa Incresync-hoitoa.
- Selittämätön verivirtsaisuus pitää tutkia ennen Incresync-hoidon aloittamista. Hoidon aikana potilaita pitää neuvoa kertomaan välittömästi lääkäriin verivirtsaisuudesta tai muista oireista, kuten virtsaamisen vaikeutumisesta tai virtsaamispakosta.
- Verivirtsaisuutta pitää testata säännöllisesti osana rutiininomaista diabeetikon virtsanalyysiä. Jos verivirtsaisuus aiheuttaa oireita, on jatkuvaa tai näkyvää eikä sille voida löytää muita syitä, potilas pitää lähettää erikoislääkärin tutkimuksiin.

## **2. Nesteretentio ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF):**

- Incresync-valmistetta ei saa käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.
- Kun hoidetaan potilaita, joilla on vähintään yksi kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijä (esim. aiempi sydäninfarkti, oireinen sepelvaltimotauti tai korkea ikä), hoito pitää aloittaa pienimmällä käytettävissä olevalla annoksella ja annosta pitää suurentaa vähitellen.
- Potilaiden tilaa pitää seurata siltä varalta, että heille kehittyy sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, painonnousua tai turvotusta. Erityisesti potilaisiin, joiden sydämen pumppausreservi on heikentynyt pitää kiinnittää huomiota.
- Pioglitatsonin ja insuliinin<sup>1</sup> samanaikainen käyttö saattaa suurentaa turvotuksen riskiä.
- Incresync-hoito pitää lopettaa, jos sydämen tila heikkenee.

## **3. Iäkkäät potilaat**

- Pioglitatsonin ja insuliinin<sup>1</sup> samanaikaisessa käytössä pitää noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita, sillä vakavan sydämen vajaatoiminnan riski on suurentunut.
- Kun otetaan huomioon ikään liittyvät riskit (erityisesti virtsarakkosyöpä, distaaliset murtumat naisilla ja sydämen vajaatoiminta), hyötyjen ja riskien suhdetta pitää pohtia huolellisesti sekä ennen hoidon aloittamista että hoidon aikana, kun potilaat ovat iäkkäitä.
- Lääkärin pitää aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurentaa annosta vähitellen, erityisesti kun pioglitatsonia käytetään samanaikaisesti insuliinin<sup>1</sup> kanssa.

<sup>1</sup> Incesync-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti insuliinin kanssa, sillä tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

## MÄÄRÄMISKAAVIO

Incesync-valmistetta ei saa käyttää ensi linjan hoitona.

Euroopassa Incesync-valmiste on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoidoksi

- ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten) potilaiden glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä pioglitatsonilla eikä potilaalle sovi metformiini vasta-aiheiden tai intoleranssin takia
- yhdistettäväksi metformiinihoitoon (kolmoisyhdistelmähoito) ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten potilaiden) glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan suurimmilla siedetyillä metformiini- ja pioglitatsoniannoksilla
- korvaamaan tyyppin 2 diabetesta sairastavien vähintään 18-vuotiaiden aikuisten erilliset alogliptiini- ja pioglitatsonitabletit, kun potilaita hoidetaan jo tällä yhdistelmällä.

