

Pioglitazon a mírné zvýšení rizika karcinomu močového měchýře

Informace SÚKL

MUDr. Eva Jirsová

Oddělení farmakovigilance, SÚKL, Praha

Evropská léková agentura (EMA) ukončila hodnocení rizika karcinomu močového měchýře ve vztahu k léčbě pioglitazonem. Dostupné údaje ukazují, že toto riziko je mírně zvýšené, nepřevyšuje však přínos léčby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, pokud jim pioglitazon zajišťuje dobrou kompenzaci. Do SPC léčivých přípravků s obsahem pioglitazonu (v ČR je to Actos a Competact) je přidána kontraindikace u pacientů s karcinomem močového měchýře současným nebo anamnestickým a nejasná makroskopická hematurie. Léčení pacienti mají ihned hlásit lékařům, pokud zjistí krev v moči nebo jiné příznaky, podezřelé z možnosti výskytu karcinomu měchýře (bolest při močení, náhlá nucení na močení). Lékaři by měli při nově zjištěném karcinomu močového měchýře pomýšlet i na možný vztah k léčbě pioglitazonem.

Pioglitazon je perorální antidiabetikum, patří do skupiny tzv. thiazolidindionů. Svým mechanismem účinku působí jako inzulinový senzitizer – zlepšuje účinek inzulínu v tkáních, čímž zajišťuje lepší kompenzaci cukrovky u diabetes mellitus 2. typu. V současné době nemá pioglitazon zcela rovnocennou terapeutickou náhradu, je jedním z představitelů skupiny thiazolidindionů, registrovaným pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. V České republice je na trhu přípravek Actos obsahující pioglitazon a Competact obsahující kombinaci pioglitazonu a metforminu.

Již při první registraci přípravku s obsahem pioglitazonu v r. 2000 bylo hodnoceno možné riziko karcinomu močového měchýře. V některých preklinických studiích byl totiž zjištěn výskyt karcinomu močového měchýře u samců potkanů. Zdálo se však, že toto riziko je vázáno na zvířecí druh a netýká se lidí.

Držitel rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem pioglitazonu, společnost Takeda, se při registraci zavázala k provedení populační studie (KPNC – Kaiser Permanent Northern California study), která bude sledovat dlouhodobou bezpečnost pioglitazonu. Tato studie stále probíhá, její předběžné výsledky však byly zavazaty do nedávného hodnocení Evropské lékové agentury. Poukazují na malé riziko karcinomu močového měchýře u pacientů léčených pioglitazonem.

V klinické studii PROactive bylo zjištěno více karcinomů močového měchýře ve skupině léčených pioglitazonem oproti placebo, tento výskyt byl mírně vyšší než očekávaný v populaci EU a US. Po tomto zjištění bylo v Evropské lékové agentuře zahájeno přehodnocení přínosů a rizik léčby pioglitazonem se zaměřením na možný signál rizika karcinomu močového měchýře.

Během celoevropského přehodnocení se objevily nové údaje z francouzské populační studie, která rovněž zjistila mírně vyšší výskyt karcinomů močového měchýře u léčených pioglitazonem.

Výbor pro humánní léčivé přípravky CHMP EMA zavzal do celoevropského hodnocení veškeré dostupné údaje z preklinických, klinických a epidemiologických studií, vyžádal si rovněž názor poradní skupiny odborníků v diabetologii a endokrinologii a zástupců pacientů. Údaje z těchto různých zdrojů poukazují na možné mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře. Především z nedávno dostupných studií (KPNC study, French CNAMTS cohort study, GPRD case control study) bylo zjištěno malé zvýšení rizika (relativní riziko 1,12–1,33), zejména u pacientů léčených dlouhodobě a vysokou kumulativní dávkou. Dle výsledků metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných klinických studií byl výskyt karcinomu močového měchýře zjištěn u 19 z 12 506 pacientů léčených pioglitazonem (0,15 %) a u 7 z 10 212 pacientů, kteří neužívali pioglitazon (0,07 %). Nelze však vyloučit ani možné riziko při krátkodobé léčbě.

Výbor CHMP konstatoval, že pro některé pacienty s diabetes mellitus 2. typu, kteří nereagují dobře na jinou léčbu, může být pioglitazon velmi prospěšný. Je však třeba vybírat vhodné pacienty pro tuto léčbu a během léčby trvale monitorovat, zda je úspěšná. U pacientů, u nichž působí pioglitazon dobrou kompenzací cukrovky, převyšují přínosy léčby její možná rizika a pioglitazon může být nadále používán. Pro omezení možného rizika karcinomu močového měchýře je však třeba dodržovat následující opatření:

- Pioglitazon nemá být podáván pacientům, kteří mají aktuálně nebo v anamnéze kar-

cinom močového měchýře, nebo mají zjištěnou hematurii nejasného důvodu.

- Před zahájením léčby pioglitazonem má lékař zhodnotit možné rizikové faktory karcinomu močového měchýře (vysoký věk, kouření, některé chemikálie a léky).
- Léčba pioglitazonem má být přehodnocována každých 3–6 měsíců. Pokud není kompenzace diabetu adekvátní, má být léčba pioglitazonem ukončena.
- Pioglitazon je třeba podávat s opatrností (co nejnižší účinné dávky) u starších pacientů, protože ti mají primárně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře i srdečního selhání (což je dlouhodobě známý nežádoucí účinek pioglitazonu).
- Pacienty léčené pioglitazonem je třeba informovat, že mají ihned hlásit lékařům, pokud zjistí krev v moči nebo jiné příznaky, podezřelé z možnosti karcinomu měchýře (bolest při močení, náhlá nucení na močení). Při zjištění takových příznaků je třeba vždy vyšetřit možnou příčinu.

Kolem možného rizika karcinomu močového měchýře zůstává ještě mnoho nejasností, které bude Výbor CHMP nadále řešit ve spolupráci s držitelem rozhodnutí o registraci pioglitazonu, společností Takeda. Tato společnost má provést pan-evropskou epidemiologickou studii, která by přinesla podrobnější informace.

Pro další hodnocení rizika karcinomu močového měchýře jsou velmi cenná i pozorování lékařů. Pokud lékař diagnostikuje nový karcinom močového měchýře, měl by pamatovat i na možný vztah k léčbě pioglitazonem a v anamnéze pátrat po předcházející léčbě pacienta.

Urol. praxi, 2011; 12(5): 321–322

Pokud zjistíte možný vztah k léčbě pioglitazonem, prosíme o nahlášení podezření na nežádoucí účinek Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Pozorování lékařů nahlášená SÚKL jsou velmi cenným zdrojem údajů. Mohou napomoci

lepšímu hodnocení možného rizika a následně i zvýšení bezpečnosti pacientů.

Informace o hlášení nežádoucích účinků jsou dostupné na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

MUDr. Eva Jirsová

Oddělení farmakovigilance
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
eva.jirsova@sukl.cz
