

Incredync® (alogliptin/pioglitazone)

Guida per il prescrittore: selezione appropriata dei pazienti e gestione dei rischi

L'EMA ha stabilito la diffusione di questa guida a tutti i prescrittori di Incredync® in Europa.

La guida per il prescrittore contiene informazioni relative a:

- selezione appropriata dei pazienti a rischio di carcinoma della vescica;
- rischio di insufficienza cardiaca;
- cautela dell'utilizzo nella popolazione anziana, in considerazione dei rischi di carcinoma della vescica, insufficienza cardiaca e fratture legali/altro.

Essendo Incredync® un'associazione a dose fissa di alogliptin e pioglitazone le raccomandazioni dell'EMA su pioglitazone vanno estese anche a tale medicinale.

In seguito ad una revisione dei dati, effettuata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), sulla possibile associazione tra pioglitazone ed aumento del rischio di carcinoma della vescica, l'agenzia ha stabilito che, sebbene ci sia un lieve aumento di tale rischio con pioglitazone, i suoi benefici continuano a superare i rischi in una popolazione selezionata di pazienti con diabete di tipo 2. Diverse raccomandazioni sono state predisposte, riguardo la gestione di questo rischio, attraverso un'attenta selezione dei pazienti ed il monitoraggio continuo dell'efficacia nei singoli pazienti.

Selezione appropriata dei pazienti

Inclesync® non deve essere utilizzato come terapia di prima linea nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Inclesync® non deve essere utilizzato in associazione ad insulina, dal momento che la sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono ancora state definite.

Inclesync® è indicato come trattamento di seconda o terza linea in pazienti adulti, di età pari o superiore a 18 anni, affetti da diabete mellito di tipo 2:

- come aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza.
- in combinazione a metformina (picà tripla terapia) come aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.

Inoltre, Inclesync® può essere utilizzato per sostituire compresse separate di alogliptin e pioglitazone in quei pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2, già trattati con questa combinazione.

Dopo l'inizio della terapia con Inclesync® i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (per esempio, la riduzione della HbA_{1c}). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, Inclesync® deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata con pioglitazone, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive di routine che i benefici del trattamento con Inclesync® siano mantenuti.

Gestione del Rischio di Carcinoma della Vescica, Insufficienza Cardiaca ed Uso negli Anziani.

1. Carcinoma della vescica

Il carcinoma della vescica è un evento raro nell'uomo [1] ed i pazienti con diabete di tipo 2 hanno un'incidenza del 40% in più rispetto alla popolazione generale non diabetica [2], [3].

I dati provenienti dagli studi su pioglitazone mostrano un lieve aumento del rischio nei pazienti in terapia con pioglitazone.

I dati provenienti dagli studi clinici e da quelli epidemiologici, analizzati in modo separato, mostrano rispettivamente un effetto a breve ed a lungo termine.

I casi di carcinoma della vescica sono stati riscontrati più frequentemente in una metanalisi di studi clinici controllati con pioglitazone (19 casi su 12508 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10212 pazienti, 0,07%).

Dopo aver escluso i pazienti nei quali l'esposizione era stata meno di un anno al momento della diagnosi di carcinoma della vescica, sono stati riscontrati 7 casi con pioglitazone (0,06%) e due casi (0,02) nei gruppi di controllo.

Anche i dati epidemiologici disponibili suggeriscono un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone, in particolare nei pazienti trattati per i periodi più prolungati e con i dosaggi cumulativi più alti. Non può essere escluso un rischio potenziale dopo trattamenti a breve termine.

Principi di pratica clinica

In considerazione del lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica, associato all'uso di pioglitazone, i prescrittori devono tenere conto di quanto riportato al seguito nella loro pratica clinica routinaria, nel momento in cui prescrivano *incretins*:

- I fattori di rischio per il carcinoma della vescica (età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici, quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica) devono essere valutati dal medico prima di iniziare il trattamento con *incretins*.
- I pazienti con carcinoma della vescica o con storia attiva o anamnesi positiva di carcinoma della vescica non devono essere trattati con *incretins*.

I casi di ematuria macroscopica vanno indagati prima di iniziare la terapia.

- Durante il trattamento, i pazienti devono essere avvertiti di prestare particolare attenzione e riferire immediatamente al proprio medico sintomi quali ematuria, disuria, o urgenza della minzione.

- L'analisi per la rilevazione dell'ematuria deve essere eseguita regolarmente, come parte delle analisi abituali della urina dei pazienti diabetici. Se l'ematuria è sintomatica, persistente o visibile e se non vengono identificate altre cause, i pazienti devono essere indirizzati da uno specialista per un approfondimento del caso.

2. Insufficienza Cardiaca

- Incresync® è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca.
- Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare un'insufficienza cardiaca.
- Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o pazienti di età avanzata), i medici devono iniziare il trattamento con il più basso dosaggio disponibile ed aumentarlo gradualmente.
- I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.
- Sono stati riportati nel periodo post-commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca.
- In caso di somministrazione concomitante a pioglitazone ed insulina i pazienti devono essere osservati per l'aumento di peso, il rischio di edema e per i segni e sintomi di insufficienza cardiaca.
- Incresync® deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

3. Anziani

I medici devono iniziare il trattamento con il più basso dosaggio disponibile ed aumentare il dosaggio gradualmente.

- Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare, l'incidenza della cecità, fratture distali nelle donne ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i benefici ed i rischi deve essere valutato accuratamente, sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

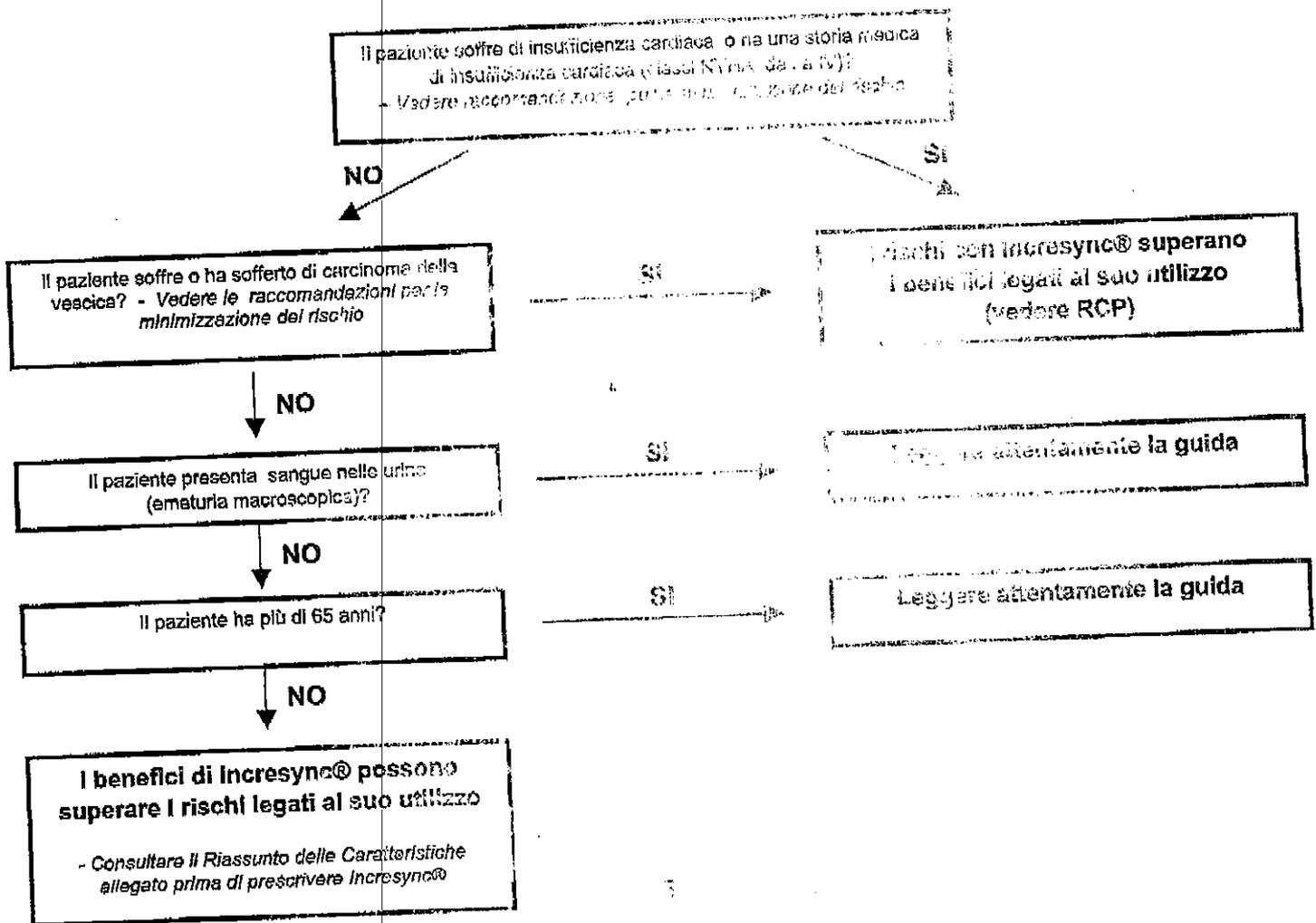
Il rischio di insufficienza cardiaca grave è risultato aumentato negli anziani in trattamento con medicinali a base di pioglitazone e insulina.

ALGORITMO PRESCRITTIVO

Incredync® non deve essere usato come trattamento di prima linea

Incredync® è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

- come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza.
- in associazione a metformina (cioè triplice terapia) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.
- per sostituire compresse separate di alogliptin e pioglitazone in quei pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2, già trattati con questa combinazione.



All. 1: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

All.2: Foglio Illustrativo

Riferimenti bibliografici

- ¹ J. E. Tyczynski, D. Maxwell Parkin, *Bladder Cancer in Europe* (ENCR n. 3, September 2003)
- ² S. C. Larsson, N. Orsini, K. Brismar, A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis* (Diabetologia, 2006)
- ³ T. MacKenzie, M.S. Zens, A. Ferrara, A. Schned, M. R. Karagas, *Diabetes and Risk of Bladder Cancer* (Cancer, 2011)