



Gent.mo

Dr Giorgio Borretta

Presidente

Associazione Medici Endocrinologi

Roma, 08 marzo 2012

Oggetto: Chiarimenti sulla nota informativa importante relativamente a saxagliptin (ONGLYZA)

In relazione alla nota informativa, comparsa sul sito web AIFA in data 08/03/2012, e ripresa sul sito della Società Italiana di Diabetologia (SID) con comunicato delle ore 13.34, si fa presente quanto segue:

- La nota informativa al medico, pubblicata sul sito AIFA e concordata con la European Medicine Agency-EMA su iniziativa delle Aziende Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, è relativa alla comunicazione dell'avvenuto aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, come di seguito riportato:
 - o la controindicazione all'uso di saxagliptin nei pazienti con storia di gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico o angioedema; evento riconosciuto come **Raro**, (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
 - o la segnalazione di casi di pancreatite acuta; evento riconosciuto come **Non comune** (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- La possibilità di sviluppare reazioni di ipersensibilità, evento comunque Raro per saxagliptin, e la relativa nota di controindicazione d'uso nei pazienti con storia di reazioni gravi di ipersensibilità al principio attivo o farmaci della stessa classe, è associata all'uso della maggior parte dei farmaci in commercio ed è una informazione comune nei RCP della quasi totalità dei farmaci.
- Coerentemente, pari segnalazioni e controindicazioni d'uso sono già note da tempo per gli altri farmaci inibitori del DPP4 (sitagliptin, vildagliptin) e per gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide)
 - o Pertanto, la presenza di controindicazione d'uso nel caso di ipersensibilità confermata al saxagliptin o ad altri inibitori del DPP4 è un dato atteso ed esteso alla classe.
- I casi di pancreatite acuta, non comuni per saxagliptin, erano stati già segnalati nell'esperienza post marketing per gli altri inibitori del DPP4 (sitagliptin, vildagliptin) e per gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), classi che operano entrambe ma diversamente sull'asse incretinico, e recepiti nei rispettivi RCP. Tale aspetto è infatti riportato nel comunicato AIFA, ma non nel sommario SID.
 - o Pertanto, i casi segnalati per saxagliptin nella fase post marketing sembrano riconducibili ad un effetto di classe.

Nell'interesse di una corretta informazione al medico, si precisa quindi che quanto oggetto della nota informativa AIFA, concordata con le Aziende, che ha seguito come previsto l'iter della cosiddetta DDL (Dear Doctor Letter), non è segnale di un profilo di sicurezza di saxagliptin compromesso da frequenti eventi avversi, ma da segnalazioni derivanti dall'esperienza post-marketing, soprattutto a livello extranazionale, per eventi di frequenza rara (ipersensibilità) e non comune (pancreatite acuta).

La nota informativa AIFA, commentata sul sito SID e inviata come parte della newsletter agli stessi associati, stante quanto sopra esplicitato, crediamo possa generare un ingiustificato allarmismo che potrebbe portare a decisioni cliniche non nel pieno interesse del paziente.

Nel consueto e sano spirito di collaborazione reciproca che ha sempre ispirato i rapporti tra le nostre Aziende e la Società Scientifica da Lei diretta, chiediamo di voler favorire la distribuzione delle informazioni riportate all'interno dei vostri canali informativi ai vostri associati, in modo che i colleghi possano comprendere a pieno le finalità della nota AIFA, distribuita nelle forme e nei modi previsti dalla normativa vigente, e la reale dimensione del "problema".

Restando a disposizione per ogni approfondimento sulla tematica in oggetto

Distinti Saluti



Dr Giovan Battista Leproux

Direttore Medico
Bristol-Myers Squibb



Dr Raffaele Sabia
Direttore Medico
Astrazeneca

Di seguito si riportano per praticità gli estratti dall'attuale RCP di saxagliptin:

Punto 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad un qualsiasi degli eccipienti o storia di una grave reazione di ipersensibilità ad un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4), incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema.

Punto 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pancreatite

Nell'esperienza di post-marketing sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta: persistente grave dolore addominale. La risoluzione della pancreatite è stata osservata dopo la sospensione di saxagliptin. Se si sospetta una pancreatite, Onglyza e gli altri prodotti medicinali potenzialmente sospetti devono essere sospesi.

Reazioni di ipersensibilità

Onglyza non deve essere utilizzato in pazienti che hanno avuto gravi reazioni di ipersensibilità ad un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4).

Durante l'esperienza di post marketing, includendo le segnalazioni spontanee e gli studi clinici, sono state riportate, con l'uso di saxagliptin, le seguenti reazioni avverse: gravi reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, shock anafilattico e angioedema. Se si sospetta una grave reazione di ipersensibilità a saxagliptin,

interrompere Onglyza, valutare altre possibili cause dell'evento e istituire un trattamento alternativo del diabete (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Sono stati condotti sei studi clinici di sicurezza ed efficacia in doppio cieco, controllati su 4.148 pazienti randomizzati con diabete di tipo 2, inclusi 3.021 pazienti trattati con Onglyza, per valutare gli effetti di saxagliptin sul controllo della glicemia.

In un'analisi combinata, la totalità dell'incidenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg è stata simile al placebo. L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata più alta in pazienti trattati con saxagliptin 5 mg rispetto al placebo (3,3% rispetto a 1,8%).

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le reazioni avverse riportate nel $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e più comunemente rispetto ai pazienti trattati con placebo o che sono state riportate nel $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg e $\geq 1\%$ più frequentemente rispetto al placebo sono riportate nella Tabella 1.

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per organi e sistemi e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Esperienza di post marketing da studi clinici e segnalazioni spontanee

La tabella 2 mostra le ulteriori reazioni avverse che sono state riportate durante l'esperienza di post marketing.

Le frequenze sono basate sull'esperienza da studi clinici.

Tabella 2 Frequenza di ulteriori reazioni avverse secondo la classificazione per organi e sistemi

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza di reazioni avverse ¹	
Reazioni avverse		
Patologie gastrointestinali		
Nausea	Comune	Comuni
Pancreatite	Non comune	Uncommon
Disturbi del sistema immunitario		
Reazioni di ipersensibilità ² (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Non comune	
Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Raro	
Dermatite	Non comune	
Prurito	Non comune	
Rash ²	Comune	
Orticaria	Non comune	

¹ Le frequenze sono stimate sulla base di un'analisi combinata di studi clinici di saxagliptin in monoterapia, in associazione aggiuntiva con metformina e combinazione iniziale con metformina, in associazione aggiuntiva con sulfamida e in associazione aggiuntiva con tiazolidinedione

² Queste reazioni sono state evidenziate anche negli studi clinici pre-registrativi ma non hanno incontrato i criteri della Tabella 1

Si allegano, per completezza:

- Riassunto Caratteristiche di Prodotto aggiornato di saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, exenatide, liraglutide
- Link alla nota informativa AIFA, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-onglyza-saxagliptin-08032012>.
- Link alla nota SID, <http://www.siditalia.it/pazienti/510-alfaema-gravi-reazioni-di-ipersensibilita-e-di-pancreatite-acuta-associate-alluso-di-saxagliptin.html>.