

Rezumatul planului de management al riscului pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate

Acesta este un rezumat al planului de management al riscului (PMR) pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate. PMR detaliază riscurile importante ale produsului Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate, modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minim și incertitudinile (informațiile absente).

Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate și prospectul său oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților cu privire la modul în care trebuie utilizat acest medicament.

I. Medicamentul și pentru ce este utilizat

Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate este autorizat:

Pentru pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, Sitagliptină Atb este indicat pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- sub formă de monoterapie:

- la pacienții controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;

- sub formă de terapie orală dublă în asociere cu:

- metformin, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat,
- o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doză maximă nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței,
- un agonist al receptorului gamma activați de proliferatorul peroxizomilor (PPAR γ) (de exemplu, o tiazolidinedionă), când utilizarea unui agonist PPAR γ este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus agonistul PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

- sub formă de terapie orală triplă în asociere cu:

- o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat,
- un agonist PPAR γ și metformin, când utilizarea unui agonist PPAR γ este corespunzătoare și când dieta și exercițiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

Sitagliptină Atb este indicat, de asemenea, sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

Acesta conține sitagliptină ca substanță activă și se administrează pe cale orală.

II. Riscuri asociate cu medicamentul și activități pentru a reduce la minimum sau caracteriza ulterior riscurile

Riscurile importante asociate Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate, împreună cu măsurile de reducere la minimum a acestor riscuri, sunt prezentate mai jos.

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor identificate sunt:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă în prospectul și RCP-ul adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Sfaturi importante privind ambalajul medicamentului;
- Mărima autorizată a ambalajului - cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure că medicamentul este utilizat corect;
- Statutul legal al medicamentului – Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de rutină pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Suplimentar acestor măsuri, informațiile privind reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și analizate în mod regulat, inclusiv evaluarea RPAS, astfel încât să se poată lua măsuri imediate, după caz. Aceste măsuri constituie activități de farmacovigilență de rutină.

În cazul în care nu sunt încă disponibile informații importante care pot afecta utilizarea în siguranță a Sitagliptinei Atb 100 mg comprimate filmate, acestea sunt enumerate mai jos la rubrica „informații absente” (Expunere în timpul sarcinii și alăptării).

II. A. Lista riscurilor importante și informațiilor absente

Riscurile importante ale produsului Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga suplimentar sau a reduce la minimum riscul, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale.

Riscurile identificate sunt preocupări pentru care există suficiente dovezi ale unei asocieri cu utilizarea produsului Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate.

Riscurile potențiale sunt preocupări pentru care o asociere cu utilizarea acestui medicament este posibilă pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost stabilită încă și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile absente se referă la informațiile privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și care trebuie colectate.

Rezumatul problemelor de siguranță	
Riscuri identificate importante	Niciunul propus
Riscuri potențiale importante	Cancer pancreatic
Informații absente	Expunerea în timpul sarcinii și alăptării

II. B. Rezumatul riscurilor importante

Informațiile de siguranță din Prospect și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate sunt aliniate la produsul medicamentos de referință Januvia® 100 mg comprimate filmate.

Riscuri identificate importante : Niciunul propus**Riscuri potențiale importante:****Cancer pancreatic**

Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul

O meta-analiză a 6 studii de cohortă și a unui studiu de control al cazurilor a constatat că riscul relativ estimat pentru cancerul pancreatic la pacienții cu pancreatită cronică este de 13,3. În rândul persoanelor cu o formă rară de pancreatită, întâlnită mai ales în țările tropicale, asocierea pare să fie și mai puternică. Celulele stelate pancreatice fac legătura între pancreatită și cancer. O analiză grupată a 5048 de pacienți cu cancer pancreatic (în 10 studii caz-control) a constatat doar o mică asociere între cancerul pancreatic și pancreatita cronică anterioară (odds ratio, 2,7), deși acest lucru s-ar putea datora faptului că studiul a inclus unii pacienți fără pancreatită cronică bine documentată. Cu toate acestea, având în vedere incidența scăzută a pancreatitei cronice și incidența scăzută a cancerului pancreatic la pacienții cu pancreatită cronică (5%), pancreatita cronică este considerată o cauză rară a cancerului pancreatic. (Buse JB, Bethel MA, Green JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Aschner P, Grado CR, Tankova T, Wainstein J, Josse R, Lachin JM, Engel SS, Patel K, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. *Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care. 2017 Feb;40(2):164-170*)

În comparația DPP-4i vs SU, au existat 18,179 de inițiatori DPP-4i, dintre care 26 au dezvoltat cancer pancreatic (interval intercuartilic de timp de urmărire 5-18 luni). În comparația DPP-4i vs TZD au existat 29,366 de inițiatori DPP-4i și 52 au dezvoltat cancer pancreatic. Riscul de cancer pancreatic cu DPP-4i a fost mai scăzut în raport cu SU (HR=0,6, CI 0,4-0,9) și similar cu TZD (HR=1,0, CI 0,7-1,4). Excluderea primelor 6 luni de urmărire pentru a reduce potențialul de cauzalitate inversă nu a modificat rezultatele. Probabilitatea de diagnosticare postinițiere în rândul inițiatorilor DPP-4i (79,3%) a fost similară cu TZD (74,1%) (RR=1,06, CI 1,05-1,07) și SU (74,6%) (RR=1,06, CI 1,05-1,07). Probabilitatea de diagnosticare pre-index a fost de ~80% pentru toate cohorte. (Yokota, K., & Igaki, N. (2012). *Sitagliptin (DPP-4 Inhibitor)-induced Rheumatoid Arthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Report. Internal Medicine, 51(15), 2041–2044*)

	Ca urmare a celor 88 de cazuri de pancreatită acută raportate după punerea pe piață la pacienții care luau sitagliptină, FDA a anunțat în septembrie 2009 că va introduce informații privind pancreatita acută în cadrul informațiilor privind prescrierea sitagliptinei și a sitagliptinei/metformin. Un studiu caz-control cu 1269 de cazuri de pancreatită acută spitalizate, comparativ cu grupurile de control, a constatat că utilizarea terapiei pe bază de GLP-1 (exenatidă sau sitagliptină) în decurs de 30 de zile a avut un raport de probabilitate pentru pancreatită de 2,24, în timp ce utilizarea timp de 30 de zile până la 2 ani a avut un raport de probabilitate de 2,01, ambele fiind creșteri semnificative. Cu toate acestea, există un risc de inadvertență în studiile observaționale, inclusiv contabilizarea insuficientă a variabilelor de confuzie, deficiențe metodologice și potență limitată. O analiză cumulativă a datelor din 25 de studii clinice din baze de date privind sitagliptina, nu a furnizat dovezi convingătoare privind creșterea riscului de pancreatită sau cancer pancreatic. Au fost analizate datele de siguranță din două studii randomizate privind rezultatele cardiovasculare care au implicat mii de pacienți diabetici care au avut terapie bazată pe incretine, studiul Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded (SAVOR) și studiul Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE). Ambele studii au avut un număr redus și similar de cazuri de pancreatită acută (SAVOR: 22 de medicamente, 16 placebo; EXAMINE: 12 medicamente, 8 placebo) și puține sau zero cazuri de cancer pancreatic (SAVOR: 5 medicamente, 12 placebo; EXAMINE: 0 ambele grupuri). Potrivit FDA, „o asociere cauzală între medicamentele pe bază de incretină și pancreatită sau cancer pancreatic [...] nu este compatibilă cu datele actuale”. (Patel, C., Thompson, C., Copley-Harris, M., & Hattab, Y. (2019). <i>Sitagliptin and Simvastatin Interaction Causing Rhabdomyolysis and AKI. Case Reports in Medicine</i>, 2019, 1–3)
Factori de risc și grupuri de risc	Sitagliptina este asociată semnificativ cu un risc crescut de cancer pancreatic, în special în cazul în care doza cumulativă este < 33,700 mg. Riscul s-a diminuat la utilizatorii care au primit o doză cumulativă crescută. Doza zilnică de sitagliptină ar trebui menținută < 100 mg, iar utilizarea sa ar trebui reconsiderată la pacienții care suferă de insuficiență renală severă și, astfel, se recomandă întotdeauna o doză zilnică < 50 mg. (Garber, A., Frakes, C., Arora, Z., & Chahal, P. (2018).

	<i>Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. Gastroenterology Research and Practice, 2018, 1–8)</i>
Măsuri de reducere la minimum a riscului	Doar măsurile de farmacovigilență de rutină. Alte măsuri de rutină de minimizare a riscurilor în afara informațiilor despre produs: - Produs eliberat doar pe bază de prescripție medicală.
Activități suplimentare de farmacovigilență	Nu se aplică.

Informații absente: Expunerea în timpul sarcinii și alăptării	
Măsuri de reducere la minimum a riscului	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor: - Secțiunea 4.6 a RCP-ului; - Secțiunea 2 a Prospectului. Alte măsuri de rutină de minimizare a riscurilor în afara informațiilor despre produs: - Produs eliberat doar pe bază de prescripție medicală.
Activități suplimentare de farmacovigilență	Nu se aplică.

II. C. Plan de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii a căror efectuare condiționează autorizarea pentru punere pe piață

Nu există studii care să condiționeze autorizarea pentru punere pe piață sau obligații specifice pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate.

II.C.2 Alte studii în planul de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt solicitate studii pentru Sitagliptină Atb 100 mg comprimate filmate.