



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

*I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010*

## **INIBITORI DELLA DPP4 E REAZIONI PANCREATICHE**

### **I dati della segnalazione**

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2010 sono state inserite in totale 48 segnalazioni di reazioni avverse in corso di terapia con sitagliptin e 16 segnalazioni da vildagliptin. Per il saxagliptin, autorizzato al commercio in Italia dal 10/08/2010, non vi sono reazioni avverse segnalate nella banca dati italiana.

Le reazioni sono per lo più a carico dell'apparato gastrointestinale (50 segnalazioni totali) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo (21 segnalazioni).

Nel 2010 sono state inserite nella RNF 9 segnalazioni di alterazioni della funzionalità pancreatica, di cui 5 gravi. In particolare sono state segnalate 4 pancreatiti da sitagliptin e 2 da vildagliptin, entrambi utilizzati in associazione con metformina.

I 6 casi di pancreatite hanno riguardato 6 pazienti di età compresa tra i 53 ed i 74 anni che hanno assunto sitagliptin o vildagliptin (in associazione con metformina) per un tempo variabile da 1 mese ad un anno, manifestando pancreatite acuta (in un caso necrotico-emorragica) che ha comportato l'ospedalizzazione di 5 soggetti. In 3 casi si è avuta la risoluzione completa della reazione con la sospensione del farmaco, mentre in 1 caso si è avuto solo un miglioramento della situazione clinica del paziente e nei restanti 2 casi non viene definito l'esito.

Nella RNF, sono presenti inoltre 3 segnalazioni di aumento degli enzimi pancreatici (lipasi ed amilasi) in pazienti in trattamento in 2 casi con sitagliptin associato a metformina ed in 1 caso con il solo sitagliptin. Le reazioni, giudicate dal segnalatore come non gravi, si sono risolte spontaneamente in 2 casi con la sola sospensione del farmaco. Nel terzo caso, né la gravità né l'esito sono stati definiti dal segnalatore.

### **Altre fonti di informazione**

In letteratura sono riportati molti casi di pancreatite da sitagliptin (1) ed anche su micromedex viene indicata come una reazione avversa nota e comune (2).

Per il vildagliptin invece su micromedex non vengono indicate le alterazioni della funzionalità epatica e le pancreatiti nello specifico, come effetti avversi noti in corso di

-----  
*I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2010*

*AIFA in collaborazione con i  
Centri Regionali di Farmacovigilanza*

terapia (2). In letteratura risulta un solo articolo del 2011, ancora in corso di pubblicazione, in cui si evidenzia una possibile correlazione tra pancreatite ed uso di vildagliptin.(3)

### **Perché accade**

Anche i casi verificatisi in Italia nell'ultimo anno, confermano questa associazione farmaco-reazione, anche se il meccanismo con cui insorge, resta tutt'ora sconosciuto.

### **Commento**

Sitagliptin e vildagliptin sono inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (Dpp-4), l'enzima responsabile del catabolismo delle incretine. Per via di tale effetto, il farmaco aumenta il tempo di azione delle incretine, migliorando il controllo glicemico. L'effetto farmacologico che si ottiene è simile a quello dei farmaci cosiddetti "incretino-mimetici", che però hanno lo svantaggio di dovere essere somministrati per via sottocutanea, mentre gli inibitori del Dpp-4 possono essere assunti per via orale.

E' noto inoltre che il sitagliptin è stato il primo inibitore della Dpp-4 ad ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione per il trattamento del diabete di tipo 2, nell'ottobre del 2006, da parte della FDA e nel marzo 2007 da parte dell'Emea con procedura centralizzata. In Italia è entrato in commercio nel gennaio 2008, mentre il vildagliptin nell'Aprile 2008.

Per ciò che riguarda il sitagliptin, nel corso della commercializzazione a livello mondiale, è emersa una serie di effetti collaterali, anche gravi, che ha portato ad un primo aggiornamento della scheda tecnica, nell'ottobre 2007, in cui si sottolineava la possibilità di insorgenza durante il trattamento di reazioni da ipersensibilità, come anafilassi, angioedema, eruzione cutanea ed orticaria. (4)

Nel settembre 2009 inoltre l'FDA ha pubblicato un alert sulla elevata frequenza di pancreatiti, insorte durante l'assunzione di sitagliptin. In particolare tra il 16 ottobre 2006 e il 9 febbraio 2009, all'FDA sono pervenute 88 segnalazioni di casi di pancreatite acuta, in pazienti in trattamento con sitagliptin, inclusi due casi di pancreatite necrotica-emorragica.(5) In conseguenza di tale evidenza, il 26/08/2010 è stata introdotta una ulteriore modifica del foglietto illustrativo includendo la pancreatite, tra le reazioni avverse comparse dopo la commercializzazione. (4)

L'FDA inoltre raccomanda ai medici ed ai pazienti la massima attenzione a sintomi o segni che possano far sospettare tale reazione, monitorando attentamente le amilasi e le lipasi dei pazienti in trattamento con sitagliptin ed invitando alla sospensione del trattamento nei casi sospetti.(5)

In occasione dell'ultima revisione della scheda tecnica del sitagliptin, sono state indicate anche altre possibili reazioni avverse come la vasculite, la sindrome di Stevens-Johnson e l'insufficienza renale acuta (che può richiedere dialisi) (4)

## **Come comportarsi**

In base ai dati emersi nel corso degli ultimi due anni nella RNF, è opportuno monitorare l'uso del sitagliptin e del vildagliptin in particolare per la possibile comparsa di pancreatite.

## **Per saperne di più**

1. "Sitagliptin: too many cases of pancreatitis" *Prescrire Int.* 2010 Apr;19(106):75.
2. MICROMEDEX 1.0/2011
3. Girgis CM, Champion BL "Acute Pancreatitis in a Patient Receiving Vildagliptin" *Endocr Pract.* 2011 Feb 16:1-6. [Epub ahead of print]
4. Scheda tecnica JANUVIA  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000722/WC500039055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000722/WC500039055.pdf)
5. [www.hhs.gov](http://www.hhs.gov) – FDA "Information for Healthcare Professionals - Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) – 25/09/2009"