

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

7 Marzo 2007

Aumento dell'incidenza di fratture nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con Avandia® (rosiglitazone maleato)

Egregio Dottore,

In accordo con le autorità regolatorie europee, GlaxoSmithKline (GSK) desidera informarLa su alcuni recenti dati di sicurezza relativi ai farmaci contenenti rosiglitazone, cioè Avandia® (rosiglitazone maleato) Compresse, Avandamet® (rosiglitazone maleato e metformina cloridrato) Compresse. Tali informazioni possono essere riassunte come segue:

- **I dati di uno studio clinico (ADOPT) mostrano che le pazienti di sesso femminile trattate con rosiglitazone sono andate incontro ad un aumento significativo di fratture del piede, della mano e del braccio (omero) rispetto alle pazienti trattate con metformina o glibenclamide.**
- **il meccanismo relativo all'osservato aumento di fratture è incerto. Sono in atto ulteriori valutazioni su queste osservazioni.**
- **il rischio di fratture va tenuto presente in particolare nella gestione di pazienti di sesso femminile, in terapia con rosiglitazone**

Recentemente si è concluso lo studio clinico ADOPT (A Dibetes Outcome and Progression Trial). ADOPT è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 di recente diagnosi, la cui progressione del diabete è stata seguita per un periodo compreso tra i 4 e i 6 anni. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di confrontare il controllo glicemico dopo somministrazione di rosiglitazone rispetto a metformina e glibenclamide in monoterapia in 4.360 pazienti randomizzati. I risultati dello studio ADOPT sono stati pubblicati nel *New England Journal of medicine* (Kahn et al., 2006. N Engl J Med, Vol. 355, No. 23:2427-2443).

La revisione dei dati di sicurezza emersi dallo studio ADOPT è risultata in generale in linea con il profilo di sicurezza noto per rosiglitazone. Tuttavia, un numero significativamente maggiore di pazienti di sesso femminile in terapia con rosiglitazone ha riportato fratture, rispetto alle pazienti che hanno ricevuto metformina o glibenclamide (vedi la tabella nella pagina seguente). L'incidenza di fratture osservata nei pazienti di sesso maschile e' risultata simile in tutti e tre i gruppi di trattamento.

La maggior parte delle fratture osservate nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto rosiglitazone durante lo studio ADOPT si è verificata nel piede, nella mano e nel braccio. Tali siti di fratture sono differenti da quelli associati ad osteoporosi post-menopausale (ad es. anca e colonna vertebrale). Nello studio ADOPT il numero di pazienti di sesso femminile che hanno presentato fratture dell'anca o della colonna vertebrale e' risultato basso e simile in tutti e tre i gruppi di trattamento.

Pazienti con fratture nello studio ADOPT

	Rosiglitazone		Metformina		Glibenclamide	
Pazienti maschi	811	Maschi	864	Maschi	836	Maschi
	2766.7 PY		2957.6 PY		2612.8 PY	
	n (%)	Incidenza/100 PY	n (%)	Incidenza/100 PY	n (%)	Incidenza/100 PY
Che hanno subito frattura	32 (3.95)	1.16	29 (3.36)	0.98	28 (3.35)	1.07
Pazienti femmine	645	Femmine	590	Femmine	605	Femmine
	2187.2 PY		1948.0 PY		1630.8 PY	
	n (%)	Incidenza/100 PY	n (%)	Incidenza/100 PY	n (%)	Incidenza/100 PY
Che hanno subito frattura*	60 (9.30)	2.74	30 (5.09)	1.54	21 (3.47)	1.29

Incidenza/100 PY = Pazienti con Eventi per 100 anni-paziente; n = numero di pazienti

*Alcune pazienti hanno subito fratture in più di una categoria

Un comitato indipendente per la valutazione della sicurezza dei farmaci ha esaminato un'analisi *ad interim* relativa alle fratture in un altro ampio studio clinico controllato, a lungo termine, attualmente in corso con rosiglitazone. Lo scopo principale di tale studio è di indagare *endpoint* di tipo cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. I risultati dell'analisi preliminare sono stati coerenti con le osservazioni emerse nello studio ADOPT. Il comitato indipendente ha anche raccomandato che lo studio continui senza alcuna modifica. Si prevede che i risultati finali dello studio saranno disponibili nel 2009.

Al momento, l'interpretazione del significato clinico dei risultati emersi da questi due studi clinici a lungo termine non è completa ed il meccanismo (o i meccanismi) relativo all'incremento osservato per le fratture non è del tutto chiaro. Ulteriori valutazioni di questi dati sono attualmente in corso.

Il rischio di fratture deve essere tenuto in considerazione nella gestione dei pazienti, specialmente di sesso femminile, che sono attualmente trattati con rosiglitazone o in quelli per i quali si sta valutando l'inizio di un trattamento con rosiglitazone. In questi pazienti si deve porre attenzione nel valutare e mantenere una buona salute ossea, in accordo con gli attuali standard di trattamento.

I casi di sospette reazioni avverse devono essere trasmessi, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (ASL o Direzione Sanitaria, in accordo al D.Legs. 219/2006).

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.