

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom
Registered in England & Wales with registered number GE000231

Warszawa, 01.03.2012 r.

Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia informujący o związku pomiędzy stosowaniem saksagliptyny (produkt Onglyza®) a występowaniem ciężkich reakcji nadwrażliwości oraz ostrego zapalenia trzustki.

Szanowni Państwo,

Celem niniejszego komunikatu jest zapoznanie Państwa z ważną, nową informacją dotyczącą bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny i związanym z tym ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości oraz ostrego zapalenia trzustki.

Streszczenie

- W trakcie stosowania saksagliptyny (Onglyza) były zgłaszane przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznych, oraz ostrych zapaleń trzustki.
- Mając na uwadze względy bezpieczeństwa, opracowano następujące zalecenia odnoszące się do stosowania saksagliptyny:

W odniesieniu do reakcji nadwrażliwości:

- Saksagliptyna jest obecnie przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, włączając reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, które wystąpiły w związku ze stosowaniem saksagliptyny lub jakiegokolwiek innego leku z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).
- W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy zaprzestać jej stosowania.

W odniesieniu do zapalenia trzustki:

- Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: długotrwałym, silnym bólu brzucha.
- Jeśli występuje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania saksagliptyny.

Informacje przekazywane w tym komunikacie zostały uzgodnione z Europejską Agencją Leków.



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666



Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa oraz zaleceń dla pracowników ochrony zdrowia

Saksagliptyna jest inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) wskazanym w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą, jako uzupełnienie terapii w skojarzeniu z metforminą, agonistą PPAR- γ , sulfonilomocznikiem i insuliną (z metforminą lub bez).

W trakcie przeglądu danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zidentyfikowano kilka przypadków ciężkiego obrzęku naczynioruchowego oraz innych podobnych działań niepożądanych, a także przypadki reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu saksagliptyny. Odnotowano również kilka przypadków ponownego wystąpienia działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*).

Na podstawie wszystkich dostępnych informacji, zdecydowano o dodaniu przeciwwskazania do stosowania saksagliptyny u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, takimi jak: anafilaksja lub obrzęk naczynioruchowy, w odpowiedzi na jakikolwiek inhibitor DPP-4.

Analiza raportów dotyczących zapalenia trzustki, zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu, wykazała, że objawy zapalenia trzustki wystąpiły po rozpoczęciu stosowania saksagliptyny i ustąpiły po przerwaniu leczenia, co może wskazywać na związek przyczynowo-skutkowy. Ponadto, zapalenie trzustki zostało uznane za działanie niepożądane związane z stosowaniem również innych inhibitorów DPP-4.

W związku z powyższym, druki informacyjne dla produktu Onglyza (saksagliptyna) zostały uzupełnione o informacje dotyczące reakcji nadwrażliwości i zapalenia trzustki (patrz załącznik). W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy zaprzestać jej stosowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Do zgłaszania działania niepożądanego prosimy korzystać z formularza dostępnego na stronie Urzędu Rejestracji

<http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego>

Formularz umożliwia zawarcie informacji, które zgłaszający uzna za ważne, np. dotyczących wywiadu medycznego.

Każdy przypadek wystąpienia działania niepożądanego produktu Onglyza, a także każde podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego dotyczącego jakiegokolwiek produktu leczniczego, prosimy zgłaszać do: Departamentu Monitorowania Działań Niepożądanych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, nr tel.: 22 4921300, faks: 22 4921309,

Jakiegokolwiek podejrzenie wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego Onglyza można również zgłaszać telefonicznie pod numerem 608 555 485 lub 22 579 6666, lub elektronicznie pod adresem "safety_poland@bms.com".



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

Informacje o komunikacie

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących produktu Onglyza, proszę kontaktować się z Dyrektorem Działu Medycznego firmy Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o., Cezarym Ścibiorskim, pod numerem tel.: 22 579 6760.

Z poważaniem,



Cezary Ścibiorski
Dyrektor Medyczny, Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Załącznik: Zmienione sekcje Charakterystyki Produktu Leczniczego Onglyza z dnia 22 grudnia 2011 (punkt 4.3, 4.4, 4.8), z zaznaczonymi zmianami.



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca 

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom
Registered in England & Wales with registered number GE000231

Załącznik:

Zmienione sekcje Charakterystyki Produktu Leczniczego Onglyza z dnia 22 grudnia 2011 (punkty 4.3, 4.4, 4.8), z zaznaczonymi zmianami.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 \(DPP4\) w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.](#)

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Onglyza nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Produkt Onglyza nie zastąpi insuliny u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny.

Zapalenie trzustki

Po wprowadzeniu do obrotu były zgłaszane działania niepożądane w tym ostre zapalenie trzustki. Pacjenci powinni być poinformowani o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Rozwój zapalenia trzustki był obserwowany po odstawieniu saksagliptyny. Jeśli podejrzewa się zapalenie trzustki, produkt Onglyza i inne potencjalnie szkodliwe produkty należy odstawić.

Zaburzenia czynności nerek

Indywidualne dostosowanie dawki zalecane jest u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Saksagliptyna powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i nie jest zalecana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających hemodializy. Zalecane jest kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii produktem Onglyza oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania leku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania (patrz punkt 4.2).

Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemię

Jak wiadomo, stosowanie sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania sulfonilomocznika lub insuliny i produktu Onglyza może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Reakcje nadwrażliwości

Produkt Onglyza nie należy stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4).



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

Doświadczenie porejestracyjne, w tym dane z raportów spontanicznych i badań klinicznych, wykazuje, iż podczas stosowania saksagliptyny zgłaszano następujące działania niepożądane: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy. W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy przerwać stosowanie produktu Onglyza, rozważyć inne możliwe przyczyny działań niepożądanych i zastosować inny, alternatywny sposób leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.3 i 4.8).

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zaburzenia skóry

W badaniach nieklinicznych toksykologicznych zgłaszano wrzodziejące i martwicze zmiany skóry kończyn małych (patrz punkt 5.3). Choć w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości uszkodzeń skóry, doświadczenie kliniczne u pacjentów z powikłaniami skórnymi w przebiegu cukrzycy jest ograniczone. W raportach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 opisywano wysypkę. Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu produktu Onglyza (patrz punkt 4.8). Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki.

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z saksagliptyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA.

Pacjenci z zaburzeniami odporności

Pacjenci z zaburzeniami odporności np. po przeszczepach narządów lub pacjenci z ludzkim zespołem upośledzenia odporności, nie brali udziału w programie badań klinicznych nad produktem Onglyza. Zatem nie ustalono skuteczności i profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów.

Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP 3A4

Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu Onglyza (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, zrandomizowanych było 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymało produkt Onglyza.

W analizie łącznej, ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca 

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo zostały podane w Tabeli 1.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z systematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta ($\geq 1/10$), częsta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częsta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadka ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową.

Systematyka układowa działań niepożądanych	Częstość działań niepożądanych w zależności od stosowanego sposobu leczenia			
	Leczenie saksagliptyną	Leczenie saksagliptyną i metforminą ¹	Leczenie saksagliptyną i sulfonilomocznikiem (glibenklamidem)	Leczenie saksagliptyną i tiazolidynidone
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenia układu moczowego	Często	Często	Często	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często	Często	Często	Często
Zakażenia zatok nosa	Często	Często	Często	Często
Zakażenia nosa i gardła		Często ²		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipoglikemia			Bardzo często ³	
Zaburzenia układu nerwowego				
Bóle głowy	Często	Często	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Wymioty	Często	Często	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Obrzęki obwodowe				Często ⁴



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca 

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

¹Dotyczy stosowania saksagliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą jako dodanie do wcześniejszej terapii i w leczeniu rozpoczynającym z metforminą.

²Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego.

³Nie było różnicy statystycznej w porównaniu do placebo. Potwierdzona hipoglikemia występowała niezbyt często, dla produktu Onglyza 5 mg (0,8%) i placebo (0,7%).

⁴Wszystkie przypadki zgłoszonych obrzęków obwodowych miały łagodne do umiarkowanego nasilenie i żaden nie był przyczyną przerwania stosowania leku badanego.

Doświadczenie porejestracyjne w tym badania kliniczne i raporty spontaniczne

Tabela 2 przedstawia dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych.

Tabela 2 Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową

Systematyka układowa działań niepożądanych	Częstość działań niepożądanych¹
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości ² (patrz punkt 4.3 i 4.4)	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.3 i 4.4)	Rzadko
Zapalenie skóry	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często
Świąd ²	Często
Pokrzywka	Niezbyt często

¹ częstość występowania oszacowano na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych dotyczących stosowania saksagliptyny w monoterapii, dodania saksagliptyny do terapii metforminą, stosowania skojarzonego z metoforminą (rozpoczynanie leczenia), dodania do terapii sulfonilomocznikiem oraz do terapii tiazolidynedionem.

² reakcje te obserwowano również podczas badań klinicznych przed dopuszczeniem produktu do obrotu, ale nie spełniały one kryteriów dla Tabeli 1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów więcej, leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie skojarzone z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Stosowanie skojarzone z sulfonilomocznikiem (glibenklamid): zmęczenie (niezbyt często), dyslipidemia (niezbyt często) i hipertriglicerydemia (niezbyt często).



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Registered Office:
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH,
United Kingdom

Registered in England & Wales with registered number GE000231

Stosowanie z metforminą, rozpoczynanie leczenia: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Po zastosowaniu skojarzonym z insuliną (z metforminą lub bez niej) ogólna częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 18,4% dla produktu Onglyza, 5 mg i 19,9% dla placebo.

Wyniki badań laboratoryjnych

We wszystkich przeprowadzonych badaniach, częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W łącznej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, która wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ μ l o 100 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną podczas 102 tygodni codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Istotność kliniczna tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo, jest nieznana.



Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska, tel: 22 5796666

AstraZeneca 