

12 ottobre 2013

Caso di pancreatite da Janumet

In letteratura sono riportati molti casi di pancreatite da Sitagliptina, un inibitore dell'enzima dipeptidasi 4 (DPP4), classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretine, in particolare i livelli di GLP1 e GIP, e quindi la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas.

Case report

Soggetto maschio di 34 anni, del peso di 124 Kg, malato di diabete mellito di tipo II, in cura dal novembre 2011 con metformina a cui è stata aggiunta in seguito Levemir (non è dato sapere l'inizio della terapia), ha iniziato la terapia aggiuntiva con Janumet nel maggio 2012.

Schema posologico seguito:

- Metforal 1000 i cpr al di
- Levemir 25 unità
- Janumet 2 cpr al di

Il 12 luglio 2013 il soggetto viene ricoverato in ospedale lamentando un forte dolore addominale.

Gli esami ematoclinici all'ingresso hanno evidenziato un aumento dei valori degli enzimi pancreatici; la TC con M.d.C. ha evidenziato una modesta sfumata disomogeneità della testa del pancreas, verosimile sequela di pancreatite focale.

Al soggetto è stato sospeso il trattamento farmacologico, è stata sospesa l'alimentazione per os e sottoposto a idratazione e terapia nutrizionale per ev. Il soggetto ha ripreso solo la terapia insulinica, non rilevando ricomparsa dei sintomi.

Il caso è stato segnalato da un medico specialista di un ospedale della ausl di Viterbo.

L'applicazione dell'algoritmo di Naranjo a questo case-report conferma l'imputabilità dell'effetto avverso riportato al farmaco sospettato (punteggio da 4 a 6).

JANUMET^(1,2,5) è indicato nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in soggetti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. E' indicato in associazione con una sulfonilurea (triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea. E' indicato in triplice terapia di associazione con un agonista PPAR (es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina e di un agonista PPAR. E' anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando un dosaggio stabile di insulina e metformina da solo non fornisce un adeguato controllo glicemico.

⁽³⁾Il diabete mellito è la più diffusa malattia metabolica in Italia e nei Paesi sviluppati.

Segnalazioni reazioni avverse allo Janumet

Il diabete è la sesta malattia cronica per diffusione con un tasso grezzo di prevalenza del 4,9% (5,2% delle donne e 4,5% degli uomini). Quindi si stima che circa 2.960.000 italiani soffrano di diabete mellito.

Il diabete di tipo 2 rappresenta oltre il 90% dei casi, la sua prevalenza cresce con il crescere dell'età fino al 18,9% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Mentre, la distribuzione geografica penalizza il Sud. Infatti, la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 5,5% [fonte Epicentro].

Nel pool nazionale di Asl partecipanti a Passi, la percentuale delle persone che riferiscono di aver ricevuto una diagnosi di diabete, nel 2011 è risultata pari al 4%. La prevalenza cresce con l'età: nella fascia 50-69 anni il 9% ha dichiarato di essere affetto da questa malattia. Il diabete risulta inoltre più diffuso tra gli uomini (seppur di poco: 4,4% contro 3,8% nelle donne), nelle persone senza titolo di studio o con la sola licenza elementare (13%), in quelle con molte difficoltà economiche percepite (7%) e nelle persone sovrappeso (5%) e obese (11%). Un'analisi multivariata, che considera insieme tutte le variabili indicate, ha confermato l'associazione significativa del diabete con ciascuna di queste variabili.

Gli effetti sul pancreas sono stati identificati come un possibile rischio per questi medicinali già durante la valutazione iniziale per l'autorizzazione all'immissione in commercio a causa del loro meccanismo d'azione, e sono stati segnalati rari casi di pancreatite.

La pancreatite è un effetto avverso riportato nella RCP dello Janumet.

Ci sono varie evidenze in letteratura^(6,7,8) che riportano la pancreatite come possibile effetto collaterale alla terapia con il farmaco.

Nel marzo 2013 l'EMA avvia un riesame sul rapporto rischio/benefici degli inibitori del DDP4 (e contestualmente degli inibitori del GLP1-incretinomimetici) sulla base dei risultati di un gruppo di ricercatori universitari indipendenti che suggerivano un aumento del rischio di pancreatite e tumore nei pazienti in trattamento con tali farmaci⁽⁹⁾.

Nel luglio 2013 il Comitato ha concluso che i dati attualmente disponibili non confermano le recenti preoccupazioni per un aumento del rischio di eventi avversi pancreatici con questi medicinali⁽¹⁰⁾.

Dall'1 gennaio 2013 al 30 settembre 2013 sono state registrate in RNF in Italia 15 segnalazioni (di cui 1 nel Lazio) di sospette reazioni avverse alla Janumet, 4 relative a casi di pancreatite (vedi tabella sottostante).

Segnalazioni reazioni avverse allo Janumet

SOC	ART	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	%
Esami diagnostici	Peso aumentato	0	0	1	0	1	6,70%
	Pressione arteriosa ridotta	0	0	1	0	1	6,70%
Infezioni ed infestazioni	Dissenteria	0	0	1	0	1	6,70%
Patologie gastrointestinali	Nausea	0	0	2	0	2	13,30%
	Vomito	0	0	2	0	2	13,30%
	Dispepsia	0	0	2	0	2	13,30%
	Pancreatite	0	3	0	0	3	20%
	Dolore addominale	0	0	1	0	1	6,70%
	Pancreatite acuta	0	1	0	0	1	6,70%
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	0	0	1	0	1	6,70%
	Parestesia	0	0	1	0	1	6,70%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Glicemia a digiuno alterata	0	0	1	0	1	6,70%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema	0	0	1	0	1	6,70%
	Prurito	0	0	1	0	1	6,70%
	Orticaria	0	0	1	0	1	6,70%
	Prurito generalizzato	0	0	1	0	1	6,70%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	0	0	1	0	1	6,70%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	0	0	1	0	1	6,70%
	Farmaco inefficace	0	0	2	1	3	20%
	TOTALE	0 (0%)	4 (26,7%)	10 (66,7%)	1 (6,7%)	15	100%

Segnalazioni reazioni avverse allo Janumet

Bibliografia

- (1) [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/000861/WC500038805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf)
- (2) http://www.senato.it/documenti/repository/commissioni/comm12/documenti_acquisiti/Agenzia%20Italiana%20per%20il%20Farmaco%20AIFA.pdf
- (3) <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/diabete.asp>
- (4) http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif4_08_incretine.pdf
- (5) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/PR%20incretino%20mimetici%20marzo%202013.pdf>
- (6) <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2013/05/06/dc12-2504.long>
- (7) <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2013/05/06/dc12-2713.full.pdf+html>
- (8) <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3617>
- (9) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/PR%20incretino%20mimetici%20marzo%202013.pdf>
- (10) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/PR_incretine_luglio2013.pdf