



Zagreb, 14.03.2016.

Pismo zdravstvenim radnicima s ažuriranim informacijama o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 ¹[Invokana (kanagliflozin), ¹Vokanamet (kanagliflozin/metformin), Forxiga (dapagliflozin), Xigduo (dapagliflozin/metformin), Jardiance (empagliflozin), ¹Synjardy (empagliflozin/metformin)]

Poštovani,

U suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), AstraZeneca AB (lokalni predstavnik nositelja odobrenja: AstraZeneca d.o.o.), Boehringer Ingelheim International GmbH (lokalni predstavnik nositelja odobrenja: Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.) i Janssen-Cilag International N.V. (lokalni predstavnik nositelja odobrenja: Johnson & Johnson S.E. d.o.o.) žele Vas obavijestiti o najnovijim preporukama vezanim uz rizik od dijabetičke ketoacidoze (DKA) tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima (kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin). Preporuke se temelje na rezultatu ocjene rizika od dijabetičke ketoacidoze povezanog s primjenom SGLT2 inhibitora koju je provela EMA.

Rijetki ali ozbiljni slučajevi dijabetičke ketoacidoze, uključujući i one opasne po život i sa smrtnim ishodom, javili su se u bolesnika koji su uzimali SGLT2 inhibitore u liječenju dijabetesa tipa 2, a dio tih slučajeva je bio atipičan sa zamijećenim samo umjereno povećanim razinama glukoze u krvi. Takva atipična prezentacija dijabetičke ketoacidoze može odgoditi postavljanje dijagnoze i liječenje.

Sažetak ažuriranih preporuka:

- Rizik od dijabetičke ketoacidoze mora se uzeti u obzir u slučaju pojave nespecifičnih simptoma, kao što su: mučnina, povraćanje, anoreksija, abdominalna bol, prekomjerna žeđ, otežano disanje, smetenost, neuobičajen umor ili pospanost. Propisivači moraju informirati bolesnike o znakovima i simptomima metaboličke acidoze i savjetovati ih da hitno potraže medicinsku pomoć ako razviju takve znakove i simptome.
- U bolesnika u kojih se sumnja na dijabetičku ketoacidozu ili je ona dijagnosticirana, liječenje SGLT2 inhibitorima treba odmah prekinuti.
- Liječenje SGLT2 inhibitorima u bolesnika koji su prethodno imali DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorom se ne smije ponovno započeti, osim ako se nije otkrio i razriješio drugi uzrok ketoacidoze.
- Liječenje SGLT2 inhibitorima treba privremeno obustaviti u bolesnika koji su hospitalizirani radi većih kirurških zahvata ili zbog teže akutne bolesti. U oba slučaja, liječenje SGLT2 inhibitorima se smije nastaviti nakon što se stanje bolesnika stabilizira.

Informacije za zdravstvene radnike u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) i informacije za bolesnike u uputi o lijeku će posljedično biti ažurirane.

¹ Lijek nije stavljen u promet ili se više ne nalazi u prometu u Republici Hrvatskoj

Dodatne informacije o sigurnosnom pitanju i preporuke

Većina prijavljenih slučajeva dijabetičke ketoacidoze kod bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima zahtijevala je hospitalizaciju. Do danas, većina slučajeva se pojavila tijekom prva 2 mjeseca liječenja. U nekim slučajevima, neposredno prije ili istodobno s pojavom ketoacidoze, kod bolesnika su bili prisutni: dehidracija, smanjeni unos hrane, gubitak tjelesne težine, infekcija, operativni zahvat, povraćanje, smanjenje doze inzulina ili loša kontrola dijabetesa.

U određenom broju slučajeva prijavljene su atipične umjereno povećane vrijednosti glukoze, ili vrijednosti glukoze ispod 14 mmol/L (250 mg/dL), dok je hipoglikemija prijavljena u jednom slučaju. Bilo je također slučajeva ketoacidoze ubrzo nakon prestanka primjene inhibitora SGLT2.

Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze povezane sa SGLT2 inhibitorima nije ustanovljen. Dijabetička ketoacidoza se obično razvija kada su razine inzulina preniske. Dijabetička ketoacidoza se najčešće pojavljuje kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 te je obično praćena visokom razinom GUK-a (>14 mmol/L). Međutim, u određenom broju gore opisanih slučajeva razine GUK-a su bile samo neznatno povišene, nasuprot tipičnim slučajevima dijabetičke ketoacidoze.

Dodatne preporuke:

Prije početka liječenja SGLT2 inhibitorima, potrebno je uzeti u obzir predisponirajuće faktore za ketoacidozu iz povijesti bolesti bolesnika. Ti faktori uključuju:

- niske rezerve stanica gušterače koje luče inzulin (npr. kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 s niskim razinama C- peptida, latentnom autoimunom bolešću (LADA) ili kod bolesnika s pankreatitisom u povijesti bolesti)
- stanja koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije
- naglo smanjenje inzulina
- povećane potrebe za inzulinom zbog akutne bolesti
- operaciju
- zlouporabu alkohola.

Potreban je oprez prilikom primjene SGLT2 inhibitora kod takvih bolesnika, te je bolesnike potrebno obavijestiti o gore navedenim faktorima rizika.

Značajan dio slučajeva ketoacidoze se javio kod *off-label* primjene ovih lijekova kod bolesnika oboljelih od dijabetesa tipa 1.

Podsjećamo zdravstvene radnike da SGLT2 inhibitori nisu odobreni za liječenje dijabetesa tipa 1.

Na temelju ograničenih kliničkih podataka, ketoacidoza se kod pacijenta s dijabetesom tipa 1 javlja često.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskoj stranici www.halmed.hr. HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojave od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijave putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.
- obrasca dostupnog na internetskoj stranici www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr).

Kontakt podaci u Hrvatskoj

U slučaju dodatnih pitanja ili potrebe za dodatnim informacijama molimo Vas obratite se na kontakt podatke neke od niže navedenih tvrtki.

Tvrtka	Naziv lijeka	Kontakt osoba	Kontakt podaci
AstraZeneca d.o.o.	FORXIGA (dapagliflozin), XIGDUO (dapagliflozin/metformin)	Željka Škunca, mag. pharm.	AstraZeneca d.o.o. Radnička cesta 80, 10000 Zagreb Tel: 01 4628 000; Fax: 01 4618 228 e-mail: MedicalInformationCRO@astrazeneca.com
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.	JARDIANCE (empagliflozin), SYNJARDY (empagliflozin/metformin)	Irena Pudar, dr. med. dent.	Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o. Radnička 40-5, 10000 Zagreb Tel: 01 2444-600; Fax: 01 2444-619 e-mail: PV_local_Croatia@boehringer-ingelheim.com
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.	INVOKANA (kanagliflozin), VOKANAMET (kanagliflozin/metformin)	Alden Dalagija, dr. med.	Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Oreškovićeve 6H, 10010 Zagreb Tel: 01 6610 750; Fax: 01 16610 751 e-mail: JJSAFETY@jnjcr.jnj.com

S poštovanjem,



Željka Škunca, mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju
AstraZeneca d.o.o.



Irena Pudar, dr. med. dent.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.



Alden Dalagija, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.