

Martie 2016

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății**

**Actualizarea recomandărilor privind riscul de apariție a cetoacidozei diabetice pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin)**

Invokana (canagliflozin), Vokanamet (canagliflozin/metformin), Forxiga (dapagliflozin), Xigduo (dapagliflozin/metformin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency, EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), companiile Janssen-Cilag International N.V., AstraZeneca AB și Boehringer Ingelheim International GmbH doresc să vă informeze asupra ultimelor recomandări privind riscul de apariție a cetoacidozei diabetice în timpul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2): canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin. Această informare este transmisă ca urmare a finalizării evaluării datelor privind riscul de apariție a cetoacidozei diabetice în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, de către Agenția Europeană a Medicamentului.

Cazuri rare, dar grave, uneori cu risc vital sau cazuri de cetoacidoză diabetică cu evoluție fatală au fost raportate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 aflați în tratament cu inhibitori SGLT2. Într-un număr de astfel de cazuri tabloul clinic al cetoacidozei diabetice a fost atipic, incluzând doar o creștere moderată a glicemiei. Această prezentare atipică a cetoacidozei diabetice la pacienții cu diabet zaharat poate întârzia diagnosticarea și tratamentul.

**Rezumat al recomandărilor actualizate**

- Riscul de apariție a cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul manifestării unor simptome nespecifice precum greață, vărsături,

anorexie, dureri abdominale, sete excesivă, dificultăți în respirație, stare de confuzie, oboseală neobișnuită sau somnolență. Medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții în legătură cu semnele și simptomele acidozei metabolice și să le recomande să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă aceste semne și simptome.

- La pacienții la care este suspectată sau este diagnosticată cetoacidoza diabetică, tratamentul cu inhibitori SGLT2 trebuie întrerupt imediat.
- Re luarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții la care cetoacidoza diabetică a apărut în timpul tratamentului cu aceste medicamente, nu este recomandată decât în cazul în care un alt factor precipitant a fost clar identificat și înlăturat.
- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau pentru afecțiuni medicale acute grave. În ambele situații, tratamentul cu inhibitorii SGLT2 poate fi reînceput după ce starea pacientului a fost stabilizată.

Informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și informațiile pentru pacienți din Prospect vor fi actualizate corespunzător.

#### **Informații suplimentare privind siguranța și recomandări**

Majoritatea cazurilor de cetoacidoză diabetică raportate la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 au necesitat spitalizare. Până în prezent, multe dintre aceste cazuri au apărut pe parcursul primelor 2 luni de tratament. În unele cazuri, cu puțin timp înainte sau concomitent cu instalarea cetoacidozei, pacienții au prezentat deshidratare, scăderea aportului alimentar, scădere în greutate, infecții, intervenții chirurgicale, vărsături, o scădere a dozei de insulină sau control ineficient al diabetului zaharat. Într-un număr de cazuri au fost raportate creșteri atipice, moderate ale glicemiei sau valori glicemice sub 14 mmol/l (250 mg/dl), în timp ce hipoglicemia a fost raportată într-un singur caz. De asemenea, au fost raportate cazuri de cetoacidoză apărute la scurt timp după întreruperea tratamentului cu inhibitori SGLT2.

Mecanismul care stă la baza apariției cetoacidozei diabetice asociate cu inhibitorii SGLT2 nu este stabilit. De obicei, cetoacidoza diabetică apare atunci când valorile insulinei sunt prea scăzute. Cetoacidoza diabetică apare mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și este însoțită de obicei de valori mari ale glicemiei (>14 mmol/l). Cu toate acestea, cazurile descrise mai sus se referă la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, iar într-un număr de cazuri, valorile glicemiei au fost doar ușor crescute, în contrast cu cazurile tipice de cetoacidoză diabetică.

#### Recomandări ulterioare:

Înainte de începerea tratamentului cu inhibitori SGLT2, trebuie identificați și luați în considerare factorii care pot predispuce la cetoacidoză. Acești factori includ:

- o rezervă scăzută de celule beta funcționale (de ex. pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivel scăzut de peptid C, boală autoimună latentă la adulți sau pacienți cu istoric de pancreatită),
- afecțiuni care se asociază cu aport alimentar restrictionat sau deshidratare severă,
- reducere bruscă a insulinei,
- creșterea necesarului de insulină din cauza unei afecțiuni medicale acute,
- intervenție chirurgicală,
- abuz etanolic.

Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți. În plus, pacienții trebuie informați asupra factorilor de risc prezentați mai sus.

O proporție considerabilă dintre aceste cazuri au legătură cu utilizarea în afara indicațiilor terapeutice aprobate și anume utilizarea la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Pe această cale se reamintește medicilor prescriptori că diabetul zaharat de tip 1 nu este o indicație aprobată pentru inhibitorii SGLT2. Datele clinice limitate indică faptul că cetoacidoza apare mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

*Apel la raportarea reacțiilor adverse suspectate*

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor care conțin canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)) la secțiunea *Raportează o reacție adversă*, trimisă către:

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,  
011478 - București, România  
fax: +4 021 316 34 97  
tel: + 4 0757 117 259  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorilor de autorizații de punere pe piață, la datele de contact menționate în Anexă.

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la această comunicare sau la utilizarea acestor medicamente în condiții de siguranță și eficacitate, vă rugăm să contactați reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele enumerate în Anexă.

Pentru informațiile complete de prescriere, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele INVOKANA (canagliflozin), VOKANAMET (canagliflozin/metformin), FORXIGA (dapagliflozin), XIGDUO (dapagliflozin/metformin), JARDIANCE (empagliflozin), SYNJARDY (empagliflozin/metformin) disponibile pe website-ul ANMDM ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea *Caută medicament* sau pe website-ul EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) la secțiunea *Find medicine/Human Medicines*.

Cu deosebită stimă,

AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim și Janssen-Cilag International N.V

**ANEXĂ**

**Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a deținătorilor de autorizație de punere pe piață pentru medicamentele care conțin canagliflozin, dapagliflozin sau empagliflozin.**

Denumirea comercială, concentrația, forma farmaceutică	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Comercializat în România	Datele locale de contact privind farmacovigilanța
FORXIGA (dapagliflozin) 5 mg comprimate filmate 10 mg comprimate filmate	AstraZeneca AB, Suedia	Da	AstraZeneca Pharma SRL Str. Menetului nr. 12, Bucharest Business Park, Corp D, etaj 1, 013713 - București, România Tel: +4 021 317 60 41; Fax: +4 021 317 60 55 Email: <a href="mailto:farmacovigilanta@astrazeneca.com">farmacovigilanta@astrazeneca.com</a> <a href="mailto:informatie_medicala@astrazeneca.com">informatie_medicala@astrazeneca.com</a>
XIGDUO (dapagliflozin/metformin) 5 mg/850 mg comprimate filmate 5 mg/1000 mg comprimate filmate	AstraZeneca AB, Suedia	Nu	AstraZeneca Pharma SRL Str. Menetului nr. 12, Bucharest Business Park, Corp D, etaj 1, 013713 - București, România Tel: +4 021 317 60 41; Fax: +4 021 317 60 55 Email: <a href="mailto:farmacovigilanta@astrazeneca.com">farmacovigilanta@astrazeneca.com</a> <a href="mailto:informatie_medicala@astrazeneca.com">informatie_medicala@astrazeneca.com</a>
JARDIANCE (empagliflozin) 10 mg comprimate filmate 25 mg comprimate filmate	Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania	Nu	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG VIENA, Sucursala București Metropolis Center, Str. Grigore Alexandrescu nr. 89-97 010627 - București, România Telefon urgență: 021.302.28.00; Fax: 021.302.28.01 e-mail: <a href="mailto:info@buc.boehringer-ingelheim.com">info@buc.boehringer-ingelheim.com</a>
SYNJIARDY (empagliflozin/metformin) 5 mg/850 mg comprimate filmate 5 mg/1000 mg comprimate filmate 12,5 mg/850 mg comprimate filmate 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate	Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania	Nu	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG VIENA, Sucursala București Metropolis Center, Str. Grigore Alexandrescu nr. 89-97 010627 - București, România Telefon urgență: 021.302.28.00; Fax: 021.302.28.01 e-mail: <a href="mailto:info@buc.boehringer-ingelheim.com">info@buc.boehringer-ingelheim.com</a>

<p><b>INVOKANA (canagliflozin)</b> 100 mg comprimate 300 mg comprimate</p>	<p>Janssen-Cilag International N.V., Belgia</p>	<p>Nu</p>	<p>Johnson&amp;Johnson Romania SRL Str. Tipografilor nr. 11-15, S-Park, Clădirea A2, Etaj 5, Sector 1, București, România Telefon: 021.207.18.00; Fax: 021.207.18.04 e-mail: safety@janssen-romania.com</p>
<p><b>VOKANAMET (canagliflozin/metformin)</b> 50 mg/850 mg comprimate filmate 50 mg/1000 mg comprimate filmate 150 mg/850 mg comprimate filmate 150 mg/1000 mg comprimate filmate</p>	<p>Janssen-Cilag International N.V., Belgia</p>	<p>Nu</p>	<p>Johnson&amp;Johnson Romania SRL Str. Tipografilor nr. 11-15, S-Park, Clădirea A2, Etaj 5, Sector 1, București, România Telefon: 021.207.18.00; Fax: 021.207.18.04 e-mail: safety@janssen-romania.com</p>