

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind riscul de apariție a cetoacidozei diabetice pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (inhibitori SGLT2): canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Companiile AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim și Janssen-Cilag International N.V. doresc să vă aducă la cunoștință informații privind riscul de apariție a cetoacidozei diabetice pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (inhibitori SGLT2):

**Rezumat**

- Cazuri grave, uneori cu risc vital, de cetoacidoză diabetică, au fost raportate la pacienți aflați în tratament cu inhibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin sau empagliflozin) pentru diabet zaharat de tip 2.
- Într-un număr de astfel de raportări, tabloul cetoacidozei diabetice a fost atipic, incluzând doar o creștere moderată a glicemiei. Această manifestare atipică a cetoacidozei la pacienți cu diabet zaharat poate întârzia diagnosticul și tratamentul.
- Atunci când prezintă simptome de acidoză, pacienții aflați în tratament cu inhibitori SGLT2 trebuie testați pentru identificarea cetonelor din sânge, pentru a preveni întârzierea diagnosticului și gestionarea tratamentului.
- S-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică și la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cărora li s-a prescris inhibitori SGLT2. Pe această cale se reamintește medicilor să nu prescrie inhibitori SGLT2 pentru că diabetul zaharat de tip 1 nu este o indicație aprobată pentru utilizarea acestor clase de medicamente.

Prezenta comunicare este transmisă ca comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency - EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM).

## Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

Cazuri grave de cetoacidoză diabetică, unele cu risc vital, s-au raportat la pacienți aflați în tratament cu inhibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin sau empagliflozin) pentru diabet zaharat de tip 2, majoritatea cazurilor fiind în timpul tratamentului. Dintre acestea, aproape o jumătate au apărut pe parcursul primelor luni de tratament. O treime dintre aceste cazuri au legătură cu utilizarea în afara indicațiilor terapeutice autorizate ("off-label") la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. În unele cazuri, cu o perioadă de timp înainte sau în același timp cu instalarea cetoacidozei, pacienții au prezentat deshidratare, scăderea aportului alimentar, scădere în greutate, infecții, intervenții chirurgicale, insuficiență renală, scăderea dozei de insulină sau controlul glicemic deficicient al diabetului. Într-un număr de cazuri, au fost raportate creșteri atipice, moderate ale glicemiei sau valori glicemice sub 140 mg/dl (hipoglicemie). Cazuri de cetoacidoză au fost raportate și la scurt timp după întreruperea tratamentului cu inhibitori SGLT2.

Nu este stabilit mecanismul de bază al cetoacidozei asociate cu inhibitorii SGLT2. De obicei, cetoacidoza diabetică apare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și este însoțită de valori ale glicemiei (>14 mmol/l). Cetoacidoza diabetică apare mai ales la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și este însoțită de valori ale glicemiei (>14 mmol/l). Cu toate acestea, într-un număr de cazuri descris mai sus, valorile glicemice au fost doar ușor crescute, în contrast cu cazurile tipice de cetoacidoză diabetică.

Medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții despre semnele și simptomele cetoacidozei metabolice (cum sunt: vărsături, pierderea apetitului, dureri abdominale, senzație de sete intensă, confuzie, stare neobișnuită de oboseală și somnolență) și să-i sfătuiască să se adreseze imediat asistență medicală dacă prezintă aceste semne și simptome.

Se recomandă ca, atunci când prezintă semne sau simptome de cetoacidoză metabolică, pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 să fie evaluați imediat pentru depistarea cetoacidozei, pentru a preveni întârzierea diagnosticării și pentru a iniția tratamentul adecvat. Dacă se suspectează prezența cetoacidozei, trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitori SGLT2. Dacă se confirmă prezența cetoacidozei, trebuie luate măsurile necesare pentru corectarea acesteia și trebuie monitorizată concentrația glucozei în timpul tratamentului.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) va continua să monitorizeze prezența cetoacidozei asociate cu inhibitorii SGLT2. Orice nouă informație va fi comunicată imediat.

**Apel la raportarea reacțiilor adverse**  
Este important să raportați apariția reacțiilor adverse asociate cu administrarea inhibitorilor SGLT2, inclusiv în cazul în care acestea apar spontan, prin intermediul sistemului de raportare spontană, prin intermediul site-ului „Fișele de reacții adverse” ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Cazuri grave de cetoacidoză diabetică, unele cu risc vital, s-au raportat la pacienți aflați în tratament cu inhibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin sau empagliflozin) pentru diabet zaharat de tip 2, majoritatea cazurilor fiind în timpul tratamentului. Dintre acestea, aproape o jumătate au apărut pe parcursul primelor luni de tratament. O treime dintre aceste cazuri au legătură cu utilizarea în afara indicațiilor terapeutice autorizate ("off-label") la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. În unele cazuri, cu o perioadă de timp înainte sau în același timp cu instalarea cetoacidozei, pacienții au prezentat deshidratare, scăderea aportului alimentar, scădere în greutate, infecții, intervenții chirurgicale, insuficiență renală, scăderea dozei de insulină sau controlul glicemic deficicient al diabetului. Într-un număr de cazuri, au fost raportate creșteri atipice, moderate ale glicemiei sau valori glicemice sub 140 mg/dl (hipoglicemie). Cazuri de cetoacidoză au fost raportate și la scurt timp după întreruperea tratamentului cu inhibitori SGLT2.

Nu este stabilit mecanismul de bază al cetoacidozei asociate cu inhibitorii SGLT2. De obicei, cetoacidoza diabetică apare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și este însoțită de valori ale glicemiei (>14 mmol/l). Cetoacidoza diabetică apare mai ales la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și este însoțită de valori ale glicemiei (>14 mmol/l). Cu toate acestea, într-un număr de cazuri descris mai sus, valorile glicemice au fost doar ușor crescute, în contrast cu cazurile tipice de cetoacidoză diabetică.

Medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții despre semnele și simptomele cetoacidozei metabolice (cum sunt: vărsături, pierderea apetitului, dureri abdominale, senzație de sete intensă, confuzie, stare neobișnuită de oboseală și somnolență) și să-i sfătuiască să se adreseze imediat asistență medicală dacă prezintă aceste semne și simptome.

Se recomandă ca, atunci când prezintă semne sau simptome de cetoacidoză metabolică, pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 să fie evaluați imediat pentru depistarea cetoacidozei, pentru a preveni întârzierea diagnosticării și pentru a iniția tratamentul adecvat. Dacă se suspectează prezența cetoacidozei, trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitori SGLT2. Dacă se confirmă prezența cetoacidozei, trebuie luate măsurile necesare pentru corectarea acesteia și trebuie monitorizată concentrația glucozei în timpul tratamentului.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) va continua să monitorizeze prezența cetoacidozei asociate cu inhibitorii SGLT2. Orice nouă informație va fi comunicată imediat.

**Apel la raportarea reacțiilor adverse**  
Este important să raportați apariția reacțiilor adverse asociate cu administrarea inhibitorilor SGLT2, inclusiv în cazul în care acestea apar spontan, prin intermediul sistemului de raportare spontană, prin intermediul site-ului „Fișele de reacții adverse” ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).



Anexă	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	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca BEIG - Marea Britanie	Da	AstraZeneca Pharma SRL Str. Menumutului 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:informatic-medicala@astrazeneca.com">informatic-medicala@astrazeneca.com</a>	
XIGDUO (dapagliflozin/metformin) 5 mg/850 mg comprimate filmate	AstraZeneca AB, Suedia	Nu	AstraZeneca Pharma SRL Str. Menumutului 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:informatic-medicala@astrazeneca.com">informatic-medicala@astrazeneca.com</a>	
SYNJARDO (empagliflozin) 10 mg comprimate filmate 25 mg comprimate filmate	Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania	Nu	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> ; Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG VIENNA, 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>	
SYNJARDO (empagliflozin/metformin) 5 mg/850 mg comprimate filmate 10 mg/850 mg comprimate filmate	Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania	Nu	Johnson&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: <a href="mailto:safetysj-romania@its.jnj.com">safetysj-romania@its.jnj.com</a>	
INVOKANA (canagliflozin) 100 mg comprimate 300 mg comprimate	Janssen-Cilag International N.V., Belgia	Nu	Johnson&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: <a href="mailto:safetysj-romania@its.jnj.com">safetysj-romania@its.jnj.com</a>	
VOKANAMET (canagliflozin/metformin) 50 mg/850 mg comprimate filmate 50 mg/1000 mg comprimate filmate 150 mg/850 mg comprimate filmate 150 mg/1000 mg comprimate filmate	Janssen-Cilag International N.V., Belgia	Nu	Johnson&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: <a href="mailto:safetysj-romania@its.jnj.com">safetysj-romania@its.jnj.com</a>	