

**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,

Comaniile 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 diagnosticării și gestionarea tratamentului .
- S-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică și la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cărora li s-au administrat inhibitori SGLT2. Pe această cale se reamintește medicilor prescriptori că diabetul zaharat de tip 1 **nu** este o indicație aprobată pentru această clasă de medicamente.

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

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

Cazuri grave de cetoacidoză diabetică, uneori 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 necesitând spitalizare. Dintre acestea, aproape o jumătate au apărut pe parcursul primelor două 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 puțin timp înainte sau în același timp cu instalarea cetoacidozei, pacienții au prezentat deshidratare, scăderea aportului alimentar, scădere în greutate, infecții, intervenții chirurgicale, vărsături, scăderea dozei de insulină sau controlul ineficient al diabetului. Într-un număr de cazuri au fost raportate creșteri atipice, moderate ale glicemiei sau valori glicemice sub 14 mmol/l (250 mg/dl), iar într-un alt caz s-a raportat hipoglicemie. Cazuri de cetoacidoză au mai fost raportate și la scurt timp după întreruperea tratamentului cu inhibitori SGLT2.

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

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

Se recomandă ca, atunci când prezintă semne și simptome de acidoză metabolică, pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei, pentru a preveni întârzierea diagnosticării și pentru gestionarea tratamentului. Dacă se suspectează prezența cetoacidozei, trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitori SGLT2. Dacă se confirmă prezența cetoacidozei, trebuie luate măsurile corespunzătoare de corectare a acesteia și trebuie monitorizată concentrația glucozei în sânge.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) investighează în continuare riscul de apariție a cetoacidozei diabetice cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (inhibitori SGLT2). Orice nouă informație va fi comunicată cu promptitudine.

### ***Apel la raportarea reacțiilor adverse suspectate***

Este important să raportați apariția oricăror reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea inhibitorilor SGLT2, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), 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/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă trimisă către:

**Centrul Național de Farmacovigilență**

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

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la datele de contact din anexă.

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la această comunicare sau la utilizarea medicamentelor inhibitori SGLT2 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) la următoarele adrese web:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

Cu deosebită stimă,

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

***Anexă - Lista medicamentelor care constituie subiectul acestei Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății și datele de contact ale reprezentanței locale a deținătorilor de autorizații de punere pe piață.***

**Anexă**

| Denumirea comercială, concentrația, forma farmaceutică  | Deținătorul autorizației de punere pe piață            | Comercializat în România | Datele locale de contact privind farmacovigilența   |
|---|--|--------------------------|---|
| FORXIGA (dapagliflozin)<br>5 mg comprimate filmate<br>10 mg comprimate filmate  | Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG - Marea Britanie | Da                       | AstraZeneca Pharma SRL<br>Str. Menuetului nr. 12, Bucharest Business Park, Corp D, etaj 1, 013713 - București, România<br>Tel: +4 021 317 60 41; Fax: +4 021 317 60 55<br>Email: <a href="mailto:farmacovigilenta@astrazeneca.com">farmacovigilenta@astrazeneca.com</a> ;<br><a href="mailto:informatie.medicala@astrazeneca.com">informatie.medicala@astrazeneca.com</a> |
| XIGDUO (dapagliflozin/metformin)<br>5 mg/850 mg comprimate filmate  | AstraZeneca AB, Suedia                                 | Nu                       | AstraZeneca Pharma SRL<br>Str. Menuetului nr. 12, Bucharest Business Park, Corp D, etaj 1, 013713 - București, România<br>Tel: +4 021 317 60 41; Fax: +4 021 317 60 55<br>Email: <a href="mailto:farmacovigilenta@astrazeneca.com">farmacovigilenta@astrazeneca.com</a> ;<br><a href="mailto:informatie.medicala@astrazeneca.com">informatie.medicala@astrazeneca.com</a> |
| JARDIANCE (empagliflozin)<br>10 mg comprimate filmate<br>25 mg comprimate filmate   | Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania      | Nu                       | Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG VIENA, Sucursala București<br>Metropolis Center, Str. Grigore Alexandrescu nr. 89-97 010627 - București, România<br>Telefon urgență: 021.302.28.00; Fax: 021.302.28.01<br>e-mail: <a href="mailto:info@buc.boehringer-ingelheim.com">info@buc.boehringer-ingelheim.com</a>  |
| SYNJARDY (empagliflozin/metformin)<br>5 mg/850 mg comprimate filmate<br>5 mg/1000 mg comprimate filmate<br>12,5 mg/850 mg comprimate filmate<br>12,5 mg/1000 mg comprimate filmate  | Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania      | Nu                       | Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG VIENA, Sucursala București<br>Metropolis Center, Str. Grigore Alexandrescu nr. 89-97 010627 - București, România<br>Telefon urgență: 021.302.28.00; Fax: 021.302.28.01<br>e-mail: <a href="mailto:info@buc.boehringer-ingelheim.com">info@buc.boehringer-ingelheim.com</a>  |
| INVOKANA (canagliflozin)<br>100 mg comprimate<br>300 mg comprimate  | Janssen-Cilag International N.V., Belgia               | Nu                       | Johnson&Johnson Romania SRL<br>Str. Tipografilor nr. 11-15, S-Park, Clădirea A2, Etaj 5, Sector 1, București, România<br>Telefon: 021.207.18.00; Fax: 021.207.18.04<br>e-mail: <a href="mailto:safetyjc-romania@its.jnj.com">safetyjc-romania@its.jnj.com</a>   |
| VOKANAMET (canagliflozin/metformin)<br>50 mg/850 mg comprimate filmate<br>50 mg/1000 mg comprimate filmate<br>150 mg/850 mg comprimate filmate<br>150 mg/1000 mg comprimate filmate | Janssen-Cilag International N.V., Belgia               | Nu                       | Johnson&Johnson Romania SRL<br>Str. Tipografilor nr. 11-15, S-Park, Clădirea A2, Etaj 5, Sector 1, București, România<br>Telefon: 021.207.18.00; Fax: 021.207.18.04<br>e-mail: <a href="mailto:safetyjc-romania@its.jnj.com">safetyjc-romania@its.jnj.com</a>   |