

14.3.2016

DK DHPC 01/2016

### **Direkte meddelelse til det sundhedsfaglige personale**

#### **Opdateret vejledning om risikoen for diabetisk ketoacidose under behandling med SGLT2-hæmmere**

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

Til sundhedspersonalet

Efter aftale med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen skal Janssen-Cilag International N.V., AstraZeneca AB og Boehringer Ingelheim International GmbH oplyse om de nyeste anbefalinger vedrørende risikoen for diabetisk ketoacidose (DKA) under behandling med SGLT2-hæmmere (canagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin). Dette er en opfølgning på resultatet af en evaluering foretaget af det Europæiske Lægemiddelagentur af risikoen for diabetisk ketoacidose under behandling med SGLT2-hæmmere.

Der er rapporteret om sjældne, men alvorlige og undertiden livstruende og dødelige tilfælde af diabetisk ketoacidose hos patienter i behandling med SGLT2-hæmmere for type 2-diabetes. I en række af disse rapporter fremstod tilstanden atypisk med blot moderat øgede blodglukoseniveauer. Denne atypiske manifestation af diabetisk ketoacidose hos patienter med diabetes kan forsinke diagnosticeringen og behandlingen.

#### ***Resumé af den opdaterede vejledning***

- Risikoen for diabetisk ketoacidose skal tages i betragtning i tilfælde af ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, mavesmerter, udtalt tørst, vejrtrækningsbesvær, forvirring, usædvanlig træthed og søvnighed. Ordinerende læger bør informere deres patienter om tegn og symptomer på metabolisk acidose og råde dem til at søge læge med det samme, hvis de udvikler sådanne tegn og symptomer.
- Hos patienter med formodet eller diagnosticeret DKA skal behandling med SGLT2-hæmmere seponeres med det samme.
- Genoptagelse af behandling med SGLT2-hæmmere hos patienter med fortilfælde af DKA under behandling med SGLT2-hæmmere frarådes, medmindre en anden tydelig sygdomsfremmende faktor identificeres og afhjælpes.

- Behandlingen skal afbrydes for patienter, som hospitalsindlægges for at få foretaget større operationer eller i forbindelse med akut sygdom. I begge tilfælde kan behandling med SGLT2-hæmmere genoptages, når patientens tilstand er stabil.

Oplysningerne til sundhedspersonalet i produktresuméerne og oplysningerne til patienterne i indlægssedlerne opdateres ligeledes.

### **Yderligere anbefalinger og oplysninger om problemet vedrørende sikkerheden**

Størstedelen af indberetningerne om diabetisk ketoacidose hos patienter behandlet med SGLT2-hæmmere krævede hospitalsindlæggelse. Indtil nu er mange af tilfældene opstået i løbet af de første to behandlingsmåneder. I visse af tilfældene oplevede patienterne dehydrering, lavt fødeindtag, vægttab, infektion, kirurgi, opkastning, en nedsættelse af deres insulindosis eller ringe diabeteskontrol umiddelbart inden eller samtidig med, at ketoacidosen opstod. I et antal tilfælde blev der rapporteret om atypiske, moderat øgede glukoseværdier eller glukoseværdier under 14 mmol/l (250 mg/dl), mens der i ét tilfælde blev rapporteret om hypoglykæmi. Der var også tilfælde af ketoacidose kort efter seponering af SGLT2-hæmmere.

Den underliggende mekanisme bag SGLT2-hæmmerassocieret diabetisk ketoacidose er ikke klarlagt. Diabetisk ketoacidose opstår som regel, når insulinniveauerne er for lave. Diabetisk ketoacidose opstår oftest hos patienter med type 1-diabetes og er sædvanligvis ledsaget af høje blodglukoseniveauer (>14 mmol/l). De ovenfor beskrevne tilfælde omhandlede imidlertid patienter med type 2-diabetes, og i en række tilfælde var blodglukoseniveauerne kun let forhøjede, hvilket står i modsætning til typiske tilfælde af diabetisk ketoacidose.

#### Yderligere anbefalinger:

Før indledning af behandling med SGLT2-hæmmere skal faktorer i patientens anamnese, som kan prædisponere for ketoacidose, tages i betragtning. Disse faktorer omfatter:

- lav rest-betacellefunktion (f.eks. patienter med type 2-diabetes med lavt C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller patienter med pancreatitis i anamnesen)
- lidelser, der medfører lavt fødeindtag eller svær dehydrering
- pludselig nedsat insulindosis
- øget insulinbehov på grund af akut sygdom
- kirurgi
- alkoholmisbrug

SGLT2-hæmmere skal anvendes med forsigtighed til disse patienter. Desuden skal patienterne informeres om ovenstående risikofaktorer.

En væsentlig del af tilfældene omhandlede off-label anvendelse til patienter med type 1-diabetes. Ordinerende læger mindes om, at type 1-diabetes ikke er en godkendt indikation for SGLT2-hæmmere. På baggrund af begrænsede kliniske data lader det til, at ketoacidose forekommer med hyppigheden almindelig hos patienter med type 1-diabetes.

***Anmodning om indberetning***

Vi påminder læger og sundhedspersonale om, at de fortsat skal indberette formodede bivirkninger i forbindelse med disse lægemidler i overensstemmelse med det nationale spontane indberetningssystem.

Når et lægemiddel er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør en løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S. Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk). E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk).

***Kontakt til virksomheden***

Kontaktoplysningerne på vedhæftede liste over indehaverne af markedsføringstilladelserne kan benyttes, hvis der er yderligere spørgsmål eller flere oplysninger ønskes.

Med venlig hilsen

Lokale repræsentanter for indehaverne af markedsføringstilladelserne

AstraZeneca A/S  
Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Janssen-Cilag A/S

### Kontaktoplysninger, lokale repræsentanter

| Indehaver af<br>markedsførings-<br>tilladelsen /<br>Lokal<br>repræsentant                    | Lægemidlets navn                                                                        | Telefon/<br>E-mail/<br>Web                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AstraZeneca AB /<br>AstraZeneca A/S                                                          | Forxiga filmovertrukne<br>tabletter<br><br>Xigduo filmovertrukne<br>tabletter           | ☎: +45 4366 6462<br>Mail:<br><a href="mailto:MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com">MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com</a><br><a href="http://www.astrazeneca.dk">www.astrazeneca.dk</a> |
| Boehringer<br>Ingelheim<br>International<br>GmbH /<br>Boehringer<br>Ingelheim<br>Danmark A/S | Jardiance<br>filmovertrukne<br>tabletter<br><br>Synjardy<br>filmovertrukne<br>tabletter | ☎: +45 3915 8888<br>Mail: <a href="mailto:info.cop@boehringer-ingelheim.com">info.cop@boehringer-ingelheim.com</a><br><a href="http://www.boehringer-ingelheim.dk">www.boehringer-ingelheim.dk</a>      |
| Janssen-Cilag<br>International N.V.<br>/ Janssen-Cilag<br>A/S                                | Invokana<br>filmovertrukne<br>tabletter<br><br>Vokanamet<br>filmovertrukne<br>tabletter | ☎: +45 4594 8282<br>Mail: <a href="mailto:jacdk@its.jnj.com">jacdk@its.jnj.com</a><br><a href="http://www.janssen-cilag.dk">www.janssen-cilag.dk</a>                                                    |