



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 lutego 2016  
EMA/142655/2016

## EMA potwierdza zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy

### Zwraca się uwagę lekarzy na możliwe nietypowe przypadki

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency; EMA) potwierdziła zalecenia<sup>1</sup> mające na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 (klasa leków na cukrzycę typu 2).

Cukrzycowa kwasica ketonowa jest poważnym powikłaniem występującym w cukrzycy, spowodowanym niskim poziomem insuliny. Rzadkie przypadki tego schorzenia, także zagrażające życiu, wystąpiły u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 w trakcie leczenia cukrzycy typu 2. Wiele z tych przypadków było nietypowych – pacjenci nie mieli tak wysokiego poziomu cukru we krwi, jak można by się tego spodziewać.

Nietypowy przebieg cukrzycowej kwasicy ketonowej może opóźnić diagnozę i leczenie. Przedstawiciele zawodów medycznych powinni brać pod uwagę możliwość kwasicy ketonowej u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, którzy mają objawy zgodne z tą chorobą, nawet jeśli poziom cukru we krwi nie jest wysoki.

Po przeprowadzeniu analizy danych, EMA wydała zalecenie aktualizacji druków informacyjnych dla inhibitorów SGLT2, tak żeby uwzględniały kwasicę ketonową jako rzadkie działanie niepożądane (dotykające 1 na 1 000 pacjentów).

Pacjenci przyjmujący te leki powinni wiedzieć jakie są objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej: nagły spadek wagi ciała, mdłości lub wymioty, ból żołądka, nadmierne pragnienie, szybkie i głębokie oddychanie, splątanie, nietypowa senność lub zmęczenie, oddech o słodkim zapachu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, lub zmieniony zapach moczu lub potu. Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem natychmiast po zaobserwowaniu tych symptomów.

Jeśli powstanie podejrzenie cukrzycowej kwasicy ketonowej, lub zostanie ona potwierdzona, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami SGLT2 i nie należy go wznowiać, o ile nie zostanie wykryta i usunięta inna, jednoznaczna przyczyna stanu pacjenta. Przedstawiciele zawodów medycznych powinni zachować ostrożność w przypadku pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej leczonych inhibitorami SGLT2 oraz poinformować pacjentów o czynnikach ryzyka. Te czynniki obejmują niską zdolność wytwarzania insuliny w trzustce, nagły spadek dawki insuliny u pacjenta, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (spowodowane chorobą, operacją lub nadużywaniem alkoholu) lub

<sup>1</sup> Zalecenia PRAC wydane 11 lutego 2016

okoliczności, które mogą prowadzić do ograniczenia przyjmowanej żywności lub do poważnego odwodnienia.

Dodatkowo, EMA zaleca tymczasowe zaprzestanie podawania inhibitorów SGLT2 pacjentom przechodzącym poważne operacje lub znajdującym się w szpitalu ze względu na poważną chorobę.

Na koniec, EMA przypomina przedstawicielom zawodów medycznych, że inhibitory SGLT2 nie są dopuszczone do leczenia cukrzycy typu 1, zwracając uwagę, że przypadki kwasicy ketonowej występowały w przypadku podawania leku poza wskazaniami i w badaniach klinicznych w przypadkach cukrzycy typu 1.

Korzyści ze stosowania tych leków nadal przeważają nad ryzykiem w leczeniu cukrzycy typu 2.

Zalecenia EMA opierają się na wstępnym przeglądzie przeprowadzonym przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC). Zalecenia przesłano Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP), który potwierdził je i wydał ostateczną opinię Agencji.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej w celu podjęcia decyzji obowiązującej we wszystkich państwach członkowskich UE.

### **Informacje dla pacjentów**

- Rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej wystąpiły u osób z cukrzycą typu 2 przyjmujących inhibitory SGLT2.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa jest poważnym powikłaniem choroby cukrzycowej. Objawy obejmują utratę wagi ciała, mdłości i wymioty, ból żołądka, nadmierne pragnienie, szybkie i głębokie oddychanie, nadzwyczajną senność lub zmęczenie, oddech o słodkim zapachu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, lub zmianę zapachu moczu lub potu.
- Niektóre przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób przyjmujących inhibitory SGLT2 nie wykazały wysokiego poziomu cukru we krwi, co zazwyczaj jest łączone z tym stanem.
- W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów w trakcie przyjmowania inhibitorów SGLT2, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, nawet jeśli poziom cukru nie jest szczególnie wysoki. Może być konieczne leczenie ratunkowe i może być konieczna zmiana leków przeciwcukrzycowych.
- Inhibitory SGLT2 w UE są dostępne pod następującymi nazwami: Ebymect, Edistride, Forxiga, Invokana, Jardiance, Synjardy, Vokanamet i Xigduo.

### **Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych**

- U pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2 wystąpiły rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, włącznie z zagrożeniem życia. Niektóre z tych przypadków były nietypowe, kiedy u pacjentów występowało tylko nieznaczne podwyższenie poziomu cukru we krwi, a niektóre z nich miały miejsce w czasie stosowania poza wskazaniami i w trakcie badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1.
- Zawsze należy brać pod uwagę możliwość cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, u których występują nieswoiste objawy takie jak mdłości, wymiotowanie, anoreksja, ból brzucha, nadmierne pragnienie, trudności w oddychaniu, splątanie, zmęczenie lub senność.

- Pacjentów należy poinformować o oznakach i objawach cukrzycowej kwasicy ketonowej i wskazać im, ażeby w przypadku ich wystąpienia natychmiast zwrócili się o pomoc medyczną.
- Należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami SGLT2 jeśli powstanie podejrzenie lub zostanie zdiagnozowana cukrzycowa kwasica ketonowa i nie należy wznawiać leczenia, o ile nie zostanie wykryta i usunięta inna, jednoznaczna przyczyna stanu pacjenta.
- Należy czasowo przerwać leczenie inhibitorami SGLT2 u pacjentów przechodzących poważne operacje lub przebywających w szpitalu z powodu poważnej, ostrej choroby. Leczenie można podjąć ponownie po ustabilizowaniu stanu pacjenta.
- Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej oraz poinformować ich o tych czynnikach. Do takich czynników zaliczają się: niska liczba komórek wytwarzających insulinę, nagłe obniżenie dawki insuliny, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (spowodowane chorobą, operacją lub nadużywaniem alkoholu) oraz okoliczności, które mogą prowadzić do ograniczonego przyjmowania żywności lub poważnego odwodnienia.
- Przedstawiciele zawodów medycznych powinni pamiętać, że inhibitory SGLT2 są dopuszczone do leczenia jedynie cukrzycy typu 2.

### **Dodatkowe informacje o leku**

Inhibitory kotransporterów glukozy-sodowych typu 2 (SGLT2) są to leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Blokują one białko w nerkach, określane jako SGLT2, które wchłania glukozę z moczu i uwalnia ją do krwioobiegu podczas filtrowania krwi w nerkach. Poprzez blokowanie SGLT2, leki sprawiają, że większa ilość glukozy zostaje usunięta z moczem, przez co obniżają poziom glukozy we krwi.

Następujące inhibitory SGLT2 posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE: Ebymect (dapagliflozin/metformin), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin / metformin), Vokanamet (canagliflozin / metformin) i Xigduo (dapagliflozin / metformin).

### **Dodatkowe informacje o procedurze**

Przegląd danych dla inhibitorów SGLT2 rozpoczęto na wniosek Komisji Europejskiej w czerwcu 2015, na podstawie art. 20 rozporządzenia (KE) Nr 726/2004.

Przegląd danych przeprowadził Komitet PRAC, odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków ludzkich, który przedstawił swoje zalecenia. Zalecenia PRAC przekazano Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnemu za kwestie związane z lekami ludzkimi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji.

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która wyda we właściwym terminie decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.