

Informationsbrief

Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren

(Forxiga (Dapagliflozin), Xigduo (Dapagliflozin/Metformin), Jardiance (Empagliflozin), Synjardy (Empagliflozin/Metformin), Invokana (Canagliflozin), Vokanamet (Canagliflozin/Metformin))

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Einvernehmen mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH und Janssen-Cilag International N.V. Sie über die jüngsten Empfehlungen im Hinblick auf das Risiko einer diabetischen Ketoazidose (DKA) während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin oder Canagliflozin) informieren. Diese knüpfen an die Ergebnisse einer von der EMA durchgeführten Evaluierung des Risikos einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren an.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren erhielten, wurden in seltenen Fällen schwere und manchmal lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Fälle von diabetischer Ketoazidose beobachtet. In einer Reihe dieser Fälle zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel. Dieses untypische Erscheinungsbild der diabetischen Ketoazidose bei Patienten mit Diabetes Typ 2 könnte zu einer Verzögerung der Diagnose und Behandlung führen.

Zusammenfassung der aktualisierten Hinweise

- Bei unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starkem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit muss die Gefahr einer diabetischen Ketoazidose in Betracht gezogen werden. Ärzte sollten ihre Patienten über die Zeichen und Symptome einer metabolischen Azidose informieren und sie anweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie derartige Zeichen und Symptome bei sich bemerken.
- Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren sofort abzusetzen.
- Die Wiederaufnahme der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten, die unter der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zuvor bereits eine DKA entwickelt hatten, wird nicht empfohlen, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.
- Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann

die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Die Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise in der Fachinformation und die Informationen für Patienten in der Packungsbeilage werden entsprechend aktualisiert.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Die berichteten Fälle von diabetischer Ketoazidose bei Patienten, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt wurden, zogen mehrheitlich eine Hospitalisierung nach sich. Bislang traten viele dieser Fälle in den ersten beiden Behandlungsmonaten auf. In einigen Fällen waren bei den Patienten unmittelbar vor oder zeitgleich mit dem Auftreten der Ketoazidose Dehydratation, verminderte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme, Infektionen, ein chirurgischer Eingriff, Erbrechen, eine Verminderung der Insulindosis oder die schlechte Kontrolle des Diabetes zu verzeichnen. In mehreren Fällen wurden untypische, nur mäßig erhöhte Glukosewerte oder Glukosewerte unter 14 mmol/l (250 mg/dl) berichtet, während in einem Fall eine Hypoglykämie auftrat. Es wurden auch Fälle von Ketoazidose kurz nach Absetzen der SGLT2-Inhibitoren beobachtet.

Der einer mit SGLT2-Inhibitoren assoziierten diabetischen Ketoazidose zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt. Normalerweise entwickelt sich eine diabetische Ketoazidose infolge eines Insulinmangels. Die diabetische Ketoazidose tritt am häufigsten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf und geht gewöhnlich mit einem hohen Blutzuckerspiegel (>14 mmol/l [> 250 mg/dl]) einher. Die oben beschriebenen Fälle betreffen jedoch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und in einigen Fällen war der Blutzuckerspiegel im Gegensatz zum typischen Verlauf der diabetischen Ketoazidose nur mäßig erhöht.

Weitere Empfehlungen:

Vor dem Beginn einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen. Diese Faktoren beinhalten:

- eine geringe Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid, latente Autoimmunerkrankungen bei Erwachsenen oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis),
- Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen
- schnelle Verringerung der Insulindosis,
- erhöhter Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit,
- eine Operation,
- Alkoholmissbrauch.

Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Zusätzlich sollten Patienten über die oben genannten Risikofaktoren informiert werden.

Ein erheblicher Anteil der beschriebenen Fälle betraf die Anwendung außerhalb der Zulassung („Off-Label“) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Ärzte werden daran erinnert, dass Typ-1-Diabetes **keine** zugelassene Indikation für SGLT2-Inhibitoren ist. Auf der Grundlage begrenzter klinischer Daten scheinen Ketoazidosen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger aufzutreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen der oben genannten Arzneimittel an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Fax: 0228 207 5207, elektronisch über die Website: www.bfarm.de oder an die in der Tabelle aufgeführten örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber.

Ansprechpartner in den Unternehmen

Wenn Sie noch Fragen haben oder weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die in der Tabelle aufgeführten Ansprechpartner.

Informationen zu den einzelnen Arzneimitteln sind den aktuellen Fachinformationen - verfügbar auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> und unter www.fachinfo.de - zu entnehmen. Da Janssen-Cilag GmbH Invokana sowie Vokanamet derzeit nicht in Deutschland vermarktet, sind die entsprechenden Fachinformationen nur über die EMA Webseite verfügbar.

Mit freundlichen Grüßen,

Die örtlichen Vertreter der Zulassungsinhaber: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH und Janssen-Cilag International N.V.

Wirkstoff	Dapagliflozin	Empagliflozin*		Canagliflozin
Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers	AstraZeneca GmbH	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Lilly Deutschland GmbH	Janssen-Cilag GmbH
Adresse	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Binger Strasse 173 55216 Ingelheim	Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefonnummer	0800-22 88 660	0800-77 90 900	06172 273 2222	02137 955 955
E-Mail-Adresse	service.center@astrazeneca.com	info@boehringer-ingelheim.de	med_info@Lilly.com	jancil@its.jnj.com

* Empagliflozin wird von Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG gemeinsam mit Lilly Deutschland GmbH vermarktet.