

09. Juli 2015

Informationsbrief Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (INVOKANA® (Canagliflozin), VOKANAMET® (Canagliflozin / Metformin), FORXIGA® (Dapagliflozin), XIGDUO® (Dapagliflozin / Metformin), JARDIANCE® (Empagliflozin), SYNJARDY® (Empagliflozin / 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 Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin) erhielten, wurden schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche Fälle von diabetischer Ketoazidose berichtet.
- In einigen dieser Fälle zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel. Dieses untypische Erscheinungsbild der diabetischen Ketoazidose bei Patienten mit Diabetes könnte zu einer Verzögerung der Diagnose und Behandlung führen.
- Wenn Patienten, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt werden, Symptome einer Azidose zeigen, sollte ein Test auf Ketonkörper durchgeführt werden, um eine verzögerte Diagnose und Behandlung der Patienten zu vermeiden.
- Fälle von diabetischer Ketoazidose wurden auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 berichtet, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt wurden. Ärzte werden erneut darauf hingewiesen, dass Typ-1-Diabetes **keine** zugelassene Indikation für diese Substanzklasse ist.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Bei Patienten, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin oder Empagliflozin) erhielten, wurden schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche Fälle von diabetischer Ketoazidose beobachtet, die mehrheitlich eine stationäre Aufnahme erforderten. Annähernd die Hälfte der berichteten Fälle trat in den ersten beiden Behandlungsmonaten auf. Ein Drittel der Fälle betraf die Anwendung außerhalb der Zulassung ("Off-Label") bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. In einigen Fällen waren bei den Patienten unmittelbar vor oder zeitgleich mit dem Auftreten der Ketoazidose Dehydrierung, verminderte Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Infektionen, ein chirurgischer Eingriff, Erbrechen, eine Reduktion der Insulindosis oder die unzureichende Kontrolle

des Diabetes zu verzeichnen. In mehreren Fällen wurden untypische, nur mäßig erhöhte Glukosewerte oder Glukosewerte unter 14 mmol/l (250 mg/dl) gemessen, in einem Fall wurde sogar von einer Hypoglykämie berichtet. Es traten auch Fälle von Ketoazidose kurz nach Absetzen der SGLT2-Inhibitoren auf.

Ein zugrunde liegender Mechanismus einer mit SGLT2-Inhibitoren assoziierten diabetischen Ketoazidose ist bisher nicht bekannt. 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. In einigen der oben beschriebenen Fälle war der Blutzuckerspiegel jedoch nur leicht erhöht, im Gegensatz zum typischen Verlauf der diabetischen Ketoazidose.

Ärzte sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, starker Durst, Atembeschwerden, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit) aufklären und dazu anhalten, sich unverzüglich an einen Arzt zu wenden, wenn sie entsprechende Anzeichen und Symptome bemerken.

Es wird empfohlen, Patienten unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren hinsichtlich einer Ketoazidose zu untersuchen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer metabolischen Azidose aufweisen, um eine verzögerte Diagnose und Behandlung zu vermeiden. Bei Verdacht auf Ketoazidose sollte die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren unterbrochen werden. Bei einer bestätigten Ketoazidose sollten geeignete Maßnahmen zur Behandlung eingeleitet und der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

Die EMA untersucht weiterhin das Risiko einer diabetischen Ketoazidose unter der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. Neue Erkenntnisse werden umgehend mitgeteilt.

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 und Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Snyjardy derzeit nicht in Deutschland vermarkten, 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.