



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



SGLT-2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose Verfahren nach Art. 20

77. Routinesitzung, 17. November 2015

SGLT-2-Inhibitoren: Hintergrund I

- Mai 2015: FDA veröffentlicht nach Anstieg von Meldungen in US-Datenbank Warnung zu Ketoazidose unter SGLT2-Inhibitoren Behandlung
- Juni 2015 : EU Kommission startet Risikobewertungsverfahren nach Art. 20 zu SGLT2-Inhibitoren; Anlass: >100 Meldungen zu diabetischer Ketoazidose (DKA) in EudraVigilance
- Juli 2015 : erste Maßnahme in EU: Informationsbrief (DHPC) an Angehörige der Heilberufe zum aktuellen Erkenntnisstand

SGLT-2-Inhibitoren: Hintergrund II

- Wirkstoffe:

Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin
als Mono- oder Kombipräparat mit Metformin zur Behandlung
Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen

- Produkte:

INVOKANA®(Canagliflozin), VOKANAMET® (Canagliflozin/ Metformin),
FORXIGA® (Dapagliflozin), XIGDUO® (Dapagliflozin / Metformin),
JARDIANCE® (Empagliflozin), SYNJARDY® (Empagliflozin/ Metformin)]

SGLT-2-Inhibitoren: Hintergrund III

Wirkungsweise:

Blockieren Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose-Transporter-2 =SGLT2) in proximalen Nierentubuli

- verringern Rückresorption von Glukose
- steigern die renale Ausscheidung
- verringern die Plasmaglukosekonzentration.

SGLT-2-Inhibitoren: Diabetische Ketoazidose (DKA)

DKA:

Typisch: Typ 1 Diabetiker mit absolutem Insulinmangel, massive Hyperglykämie

Glukose aufgrund Insulinmangels nicht in Zelle aufgenommen → keine Energiegewinnung →

alternativ Abbau von Fetten unter Erzeugung von Ketonkörpern → Übersäuerung des Blutes

Unter SGLT2- Inhibitoren:

DKA vermehrt bei Typ 2 Diabetikern (1/3 der Fälle Typ 1 Diabetiker)

Blutzuckerspiegel aufgrund der renalen Glukoseausscheidung nur mäßig erhöht (<250 mg/ dl)

- Patienten unter SGLT2-Inhibitor-Therapie bei Symptomen einer Azidose auf Ketonkörper testen

SGLT-2-Inhibitoren Art. 20 Verfahren

Zeitplan

Procedural step:	Date
Notification:	10 June 2015
Start of the procedure (PRAC):	June 2015 PRAC
List of questions:	11 June 2015
Submission of responses:	14 August 2015
Re-start of the procedure:	10 September 2015
Rapporteur/co-rapporteur assessment reports circulated to PRAC and to CHMP	23 September 2015
Comments:	28 September 2015
Updated Rapporteur/co-rapporteur assessment reports circulated to PRAC and to CHMP:	1 October 2015
PRAC list of outstanding issues	October 2015 PRAC
Submission of responses:	08 December 2015
Re-start of the procedure:	14 January 2016
Joint assessment report(s) circulated to PRAC and CHMP:	15 January 2016
Comments:	27 January 2016
Updated Rapporteur/co-rapporteur assessment report(s) circulated to PRAC and CHMP:	02 February 2016
PRAC recommendation:	February 2016 PRAC

SGLT-2-Inhibitoren Art. 20 Verfahren

List of outstanding issues

Ergebnisse nach 1. Fragenrunde:

- DKA ist ein „important identified risk“ → Aufnahme in den RMP
- Warnhinweis zum DKA-Risiko → Aufnahme in die FI/GI

2. Fragenliste Fragen zu

- a. Einfluss von Begleitmedikationen auf die Entwicklung einer DKA
- b. Risikoanalyse in Bezug auf Subpopulationen
- c. nach DKA: endgültiger oder vorübergehender Therapieabbruch?
- d. Möglichkeit weiterer Studien
- e. Parametern als prädiktive Messwerte
- f. Vorschläge für Risikominimierende Maßnahmen