

14 marzo 2016

## **Raccomandazioni aggiornate sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2**

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

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB e Boehringer Ingelheim GmbH desiderano informarla sulle ultime raccomandazioni riguardanti il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) durante il trattamento con inibitori SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin). Tali raccomandazioni derivano dall'esito della valutazione del rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2 condotta dall'EMA.

Sono stati riportati rari casi, ma gravi e a volte con pericolo di vita e fatali, di chetoacidosi diabetica in pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 per il diabete di tipo2. In un certo numero di queste segnalazioni, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica, con solo un moderato aumento dei livelli ematici di glucosio. Il manifestarsi della chetoacidosi diabetica in maniera così atipica in pazienti con diabete potrebbe ritardarne la diagnosi ed il trattamento.

### **Riassunto delle raccomandazioni aggiornate**

- Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in caso di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, inusuale stanchezza o sonnolenza. I medici devono informare i pazienti dei segni e sintomi di acidosi metabolica e consigliare loro di consultare immediatamente un medico se si sviluppano tali segni e sintomi.
- Nei pazienti in cui si sospetta o viene diagnosticata la chetoacidosi diabetica, il trattamento con gli inibitori SGLT2 deve essere interrotto immediatamente.
- Non è raccomandato l'inizio di un nuovo trattamento con gli inibitori SGLT2 in pazienti con precedente diagnosi di chetoacidosi diabetica manifestatasi in corso di trattamento con inibitori SGLT2, a meno che un altro chiaro fattore scatenante sia stato identificato e risolto.
- Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ospedalizzati per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie acute. In entrambi i casi, il trattamento con inibitori SGLT2 può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

Le informazioni per gli operatori sanitari nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e le informazioni per i pazienti contenute nel foglio illustrativo verranno aggiornate di conseguenza.

### **Informazioni aggiuntive sulla sicurezza e raccomandazioni**

La maggior parte dei casi di chetoacidosi diabetica riportati in pazienti trattati con inibitori SGLT2 ha richiesto l'ospedalizzazione. Ad oggi, molti di questi casi si sono verificati durante i primi due mesi di

trattamento. In alcuni casi, immediatamente prima o nel momento stesso in cui si è verificata la chetoacidosi, i pazienti avevano manifestato disidratazione, scarsa assunzione di cibo, perdita di peso corporeo, infezioni, vomito, o erano stati sottoposti ad interventi chirurgici, o era stata ridotta la dose di insulina, o vi era uno scarso controllo glicemico. In un certo numero di casi atipici, sono stati riportati aumenti moderati dei valori di glucosio o valori di glucosio al di sotto di 14 mmol/l (250 mg/dl), mentre in un caso è stata riportata ipoglicemia. Ci sono stati anche casi di chetoacidosi subito dopo l'interruzione degli inibitori SGLT2.

Il meccanismo sottostante l'associazione tra inibitore SGLT2e chetoacidosi diabetica non è stato stabilito. La chetoacidosi diabetica di solito si sviluppa quando i livelli di insulina sono troppo bassi. Si presenta più comunemente in pazienti con diabete di tipo 1 e di solito è caratterizzata da alti livelli di glucosio nel sangue (> di 14 mmol/l).

Tuttavia, i casi descritti in precedenza si riferiscono a pazienti con diabete di tipo 2 e, in un certo numero di casi, i livelli di glucosio nel sangue sono risultati solo leggermente aumentati, a differenza dei casi tipici di chetoacidosi diabetica.

### Raccomandazioni aggiuntive

Prima di iniziare il trattamento con inibitori SGLT2, devono essere considerati i fattori che nell'anamnesi del paziente possono predisporre a chetoacidosi. Questi fattori includono:

- bassa riserva di cellule beta funzionanti (per esempio pazienti con diabete di tipo 2 con C-peptide basso, diabete autoimmune latente nell'adulto (LADA) o pazienti con una storia di pancreatite);
- condizioni che portano ad una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione;
- repentina riduzione di insulina;
- incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta;
- intervento chirurgico;
- abuso di alcol.

Gli inibitori SGLT2 devono essere usati con cautela in questi pazienti. Inoltre, il paziente deve essere informato dei fattori di rischio di cui sopra.

Una parte rilevante dei casi riguardava l'uso *off-label* nei pazienti con diabete di tipo 1. Si ricorda ai medici che il diabete di tipo 1 non è un'indicazione approvata per gli inibitori SGLT2. Sulla base di dati clinici limitati la chetoacidosi sembra verificarsi con frequenza comune nei pazienti con diabete di tipo 1.

### **Segnalazione di eventi avversi**

La preghiamo di segnalare eventuali reazioni avverse sospette a qualsiasi medicinale alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA attraverso: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.