

14.3.2016

NO DHPC 01/2016

**Oppdaterte råd vedrørende risiko for diabetisk ketoacidose ved behandling med  
SGLT2-hemmere  
( ▼ Invokana (kanagliflozin), ▼ Vokanamet (kanagliflozin/metformin), ▼ Forxiga  
(dapagliflozin), ▼ Xigduo (dapagliflozin/metformin), ▼ Jardiance (empagliflozin), ▼ Synjardy  
(empagliflozin/metformin))**

Kjære helsepersonell,

I samråd med Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk, ønsker Janssen-Cilag International N.V., AstraZeneca AB og Boehringer Ingelheim International GmbH å informere om de nyeste anbefalingene vedrørende risiko for diabetisk ketoacidose (DKA) ved behandling med SGLT2-hemmere (kanagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin). Dette er en følge av utfallet av evalueringen foretatt av EMA angående risikoen for diabetisk ketoacidose ved behandling med SGLT2-hemmere.

Sjeldne, men alvorlige og noen ganger livstruende og fatale tilfeller av diabetisk ketoacidose er rapportert hos pasienter som behandles med SGLT2-hemmere ved type 2 diabetes. I flere av disse rapportene forekommer tilstanden som atypisk med moderat økt blodglukosenivå. Slik atypisk forekomst av diabetisk ketoacidose hos pasienter med diabetes kan forsinke diagnostiseringen og behandlingen.

***Sammendrag av oppdaterte råd***

- Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved uspesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, magesmerter, uttalt tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue og søvnighet. Forskrivende lege skal informere pasientene om tegn og symptomer på metabolsk acidose og råde dem til å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de får slike tegn og symptomer.
- Hos pasienter hvor DKA mistenkes eller diagnostiseres skal behandling med SGLT2-hemmere seponeres umiddelbart.
- Ny oppstart av behandling med SGLT2-hemmer hos pasienter med tidligere DKA mens de var under behandling med SGLT2-hemmer er ikke anbefalt med mindre en annen klar utløsende faktor påvises og løses.
- Behandlingen bør avbrytes hos pasienter som legges inn på sykehus for omfattende kirurgiske prosedyrer eller for akutt alvorlig sykdom. I begge tilfeller kan behandling med SGLT2-hemmere startes igjen når pasientens tilstand er stabilisert.

Informasjon til helsepersonell i preparatomtalen (PO) og informasjon til pasienter i pakningsvedlegget vil bli oppdatert i henhold til dette.

### Ytterligere informasjon om sikkerhetsaspektene og anbefalingene

De fleste tilfellene av diabetisk ketoacidose rapportert hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmere krevde sykehusinnleggelse. Hittil har mange av dem oppstått i løpet av de to første behandlingsmånedene. I noen tilfeller, rett før eller samtidig med at ketoacidosen oppsto, hadde pasientene hatt dehydrering, lavt matinntak, vekttap, infeksjon, kirurgi, oppkast, reduksjon i insulindosen eller dårlig diabeteskontroll. I flere av tilfellene ble det rapportert atypisk moderat økte glukoseverdier eller glukoseverdier under 14 mmol/l (250 mg/dl), mens hypoglykemi ble rapportert i ett tilfelle. Det var også rapportert tilfeller av ketoacidose kort tid etter seponering av SGLT2-hemmere.

Den underliggende mekanismen ved SGLT2-hemmer-relatert diabetisk ketoacidose er ikke klarlagt. Diabetisk ketoacidose oppstår vanligvis når insulinnivået er for lavt. Det mest vanligste er at diabetisk ketoacidose oppstår hos pasienter med type 1 diabetes, og det ledsages vanligvis av høyt blodglukosenivå (>14 mmol/l). Tilfellene henvist til ovenfor oppstod i midlertidig hos pasienter med type 2 diabetes, og i flere av tilfellene var blodglukosenivået lett forhøyet, i motsetning til de typiske tilfellene av diabetisk ketoacidose.

### Ytterligere anbefalinger:

Faktorer i pasientens anamnese som kan disponere for ketoacidose bør vurderes før oppstart av behandling med SGLT2-hemmere. Disse faktorene omfatter:

- Lav beta-cellefunksjonsreserve (f.eks. type 2 diabetespasienter med lav C-peptid, latent autoimmun diabetes hos voksne (LADA) eller pasienter med pankreatitt anamnese)
- Tilstander som medfører til begrenset matinntak eller alvorlig dehydrering
- Brå reduksjon av insulin
- Økt insulinbehov som følge av akutt sykdom
- Kirurgi
- Alkoholmisbruk

SGLT2-hemmere skal brukes med forsiktighet hos de overnevnte pasientene. I tillegg bør pasienter informeres om de overnevnte risikofaktorene.

En betydelig andel av tilfellene oppstod i forbindelse med bruk utenfor godkjent indikasjon hos pasienter med type 1 diabetes. Forskrivende leger påminnes om at type 1 diabetes ikke er en godkjent indikasjon for SGLT2-hemmere. Begrensede kliniske data, tyder på at diabetisk ketoacidose forekommer vanligvis hos pasienter med type 1 diabetes.

### **Melding av mistenkte bivirkninger**

Vi minner om at alle mistenkte bivirkninger skal rapporteres i henhold til det nasjonale spontanrapporteringssystemet.

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) i sin helseregion. Meldeskjema finnes på [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema) eller <http://relis.no/meldeskjema>. Bivirkninger kan også rapporteres til AstraZeneca AS, Boehringer Ingelheim Norway KS og Janssen-Cilag AS.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

Dersom du skulle ha behov for ytterligere opplysninger, vennligst ta kontakt med firmaets kontaktpunkt. Kontaktopplysninger informasjon finnes i listen over innehavere av markedsføringstillatelse vedlagt nedenfor.

Vennlig hilsen,

Lokale representanter for innehavere av markedsføringstillatelser

AstraZeneca AS  
Boehringer Ingelheim Norway KS  
Janssen-Cilag AS

#### Kontaktdetaljer for lokale representanter

Innehaver av markedsførings-tillatelsen / Lokal representant	Legemidlets navn	Tel/ E-post/ nettsted
AstraZeneca AB / AstraZeneca AS	Forxiga filmdrasjerte tabletter  Xigduo filmdrasjerte tabletter	☎: +47 21 00 64 00 @: <a href="mailto:MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com">MedicalInformation.AZNordic@astrazeneca.com</a> <a href="http://www.astrazeneca.no">www.astrazeneca.no</a>
Boehringer Ingelheim International GmbH / Boehringer Ingelheim Norway KS	Jardiance tabletter, filmdrasjerte  Synjardy, tabletter, filmdrasjerte	☎: +47 66 76 13 00 @: <a href="mailto:webmaster@osl.boehringer-ingelheim.com">webmaster@osl.boehringer-ingelheim.com</a> <a href="http://www.t2c.osl.boehringer-ingelheim.com">www.t2c.osl.boehringer-ingelheim.com</a> <a href="http://www.boehringer-ingelheim.no">www.boehringer-ingelheim.no</a>
Janssen-Cilag International N.V. / Janssen-Cilag AS	Invokana tabletter, filmdrasjerte  Vokanamet tabletter, filmdrasjerte	☎: 24 12 65 00 @: <a href="mailto:jacno@its.jnj.com">jacno@its.jnj.com</a> <a href="http://www.janssen-cilag.no">www.janssen-cilag.no</a>