

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutatakse koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. SGLT2 ekspresseeritakse proksimaalsetes neerutuubulites ja selle osalusel reabsorbeerub enamik filtreeritud glükoosi tuubulite valendikust. SGLT2 toimet blokeerides suurendavad need ained glükoosi eritumist uriiniga, mis vähendab glükoosisisaldust veres insuliinist sõltumatu mehhanismi kaudu. ELis on käesoleval ajal saanud müügiloa kolm SGLT2 inhibiitorit monokomponentse ravimina ja fikseeritud annusega ravimina koos metformiiniga: kanaglifloosin (Invokana ja Vokanamet), dapaglifloosin (Forxiga ja Xigduo) ja empaglifloosin (Jardiance ja Synjardy). Nende ravimite ekspositsioon kogu maailmas on hinnanguliselt vastavalt 565 000 patsiendiaastat, 555 470 patsiendiaastat ja 66 052 patsiendiaastat.

Diabeetiline ketoatsidoos (DKA) on raske, sageli eluohtlik seisund, mis tavaliselt tekib diabeetilistel patsientidel siis, kui organismi insuliinisaldus on liiga väike. Insuliini puudumisel lülitub ainevahetus ümber glükogenolüüsi kasutamisel lipolüüsile energiaallikana, mis tekitab ketokehasid. Ketokehadel on väike pKa, mistõttu nende akumulatsioon organismis põhjustab atsidoosi. Seda saab osaliselt puhverdada bikarbonaatpuhvri süsteemiga, kuid see süsteem ammendatakse kiiresti ja atsidoosi kompenseerimiseks peavad töötama muud mehhanismid. Peale selle põhjustab väike insuliinisaldus koos plasma glükagoonisisalduse suurenemisega glükoosi vabanemist maksast. Glükoos eritub osaliselt uriiniga, viies polüuuria, dehüdratsiooni ning kompensatoorse janu ja polüdipsia tekkimisele. Diabeetiline ketoatsidoos esineb kõige sagedamini 1. tüüpi diabeediga (T1DM) patsientidel ja sellega kaasneb tavaliselt suur veresuhkrusisaldus (> 250 mg/dl). Uuringus, milles teatati populatsioonipõhisest diabeetilise ketoatsidoosi sagedusest, oli hospitaliseerimist vajanud diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus T2DM-iga patsientidel 0,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta.

Euroopa Raviamet tegi 19. mail 2015 Eudravigilance'i (EV) andmebaasis kolme SGLT2 inhibiitori kohta otsingu. T2DM-iga patsientidel tuvastati kolme toimeaine puhul 102 põhjuslikule seosele viitavat rasket ja mõnikord eluohtlikku diabeetilise ketoatsidoosi juhtu, andes sellega ohutussignaali. Mitmes teates oli seisund väljendunud ebatüüpiliselt koos ainult mõõdukalt suurenenud veresuhkrusisaldusega. Diabeetilise ketoatsidoosi ebatüüpiline väljendumine 2. tüüpi diabeediga patsientidel võib aeglustada diagnoosimist ja ravi. Samuti teatati 46st diabeetilise ketoatsidoosi juhust patsientidel, kes said SGLT2 inhibiitoreid T1DM-i tõttu, mis ei ole praegu nende ravimite heakskiidetud näidustus. Samal kuul andis USA Toidu- ja Raviamet (FDA) välja selle terapeutilise klassi jaoks diabeetilist ketoatsidoosi puudutava ohutushoiatuse. Arvestades nende juhtude raskust ja nende ravimite puhul täheldatud üldist mustrit, küsis Euroopa Komisjon määruse nr 726/2004 artikli 20 kohaselt 10. juunil 2015 kanaglifloosini, dapaglifloosini ja empaglifloosini sisaldavate ravimite müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta Euroopa Raviameti arvamust.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kaaludes müügiloa hoidjate esitatud kõiki SGLT2 inhibiitoritega seotud diabeetilise ketoatsidoosi riski andmeid, mis pärinesid kliinilistest ja mittekliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest teadetest ja avaldatud kirjandusest, oli ravimiohutuse riskihindamiskomitee arvamusel, et T2DM-iga patsientidel ei saa välistada väikest riski suurenemist. Diabeetiline ketoatsidoos esineb tavaliselt suure veresuhkruskontsentratsiooniga T1DM-iga patsientidel. SGLT2 inhibiitoritega teatatud juhud esinesid siiski nii T2DM-i kui ka T1DM-iga patsientidel. Peale selle oli mitmel juhul veresuhkru väärtus ainult mõõdukalt suurenenud või normaalne. Diabeetilise ketoatsidoosi juhtudest teatati kõigi praegu ELis müügiluba omava kolme SGLT2 puhul, mis viitab ravimiklassile omasele toimele. Kuigi müügiloa hoidjad prognoosisid veidi erinevaid esinemissagedusi, ei olnud need kõik arvatud esinemissageduse arvutamise rahvusvaheliste standardite kohaselt. Veel kasutati ravimite kliinilistes arendusprogrammides erinevaid kaasamise ja mittekaasamise kriteeriume, mistõttu populatsioonidel ei pruugi olla samasugune esialgne diabeetilise ketoatsidoosi risk ning kõiki otseseid esinemissageduste

võrdlusi tuleb hoolikalt kaaluda. Ravimite riskihindamiskomitee leidis olemasolevate andmete alusel, et puuduvad viited riskide erinevusele ravimite vahel. Seda toetab samuti tõenäoliselt sama toimemehhanism. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee oli eeltoodud arvestades arvamusel, et kõigi SGLT2 inhibiitorite ravimiteabesse tuleb lisada diabeetiline ketoatsidoos sagedusega „harv“.

Diabeetilise ketoatsidoosi juhtude ebatüüpiline väljendumine SGLT2 inhibiitoritega ravitud diabeedipatsientidel koos diabeetilise ketoatsidoosiga patsientide mittespetsiifiliste sümptomitega võivad aeglustada diagnoosimist ja viia sellega raskemate või eluohtlike seisundite tekkimisele. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et riski vähendamiseks tuleb ravimiteabe kaudu arste ja patsiente hoiatada, et nad kaaluksid ebatüüpilise diabeetilise ketoatsidoosi riski mittespetsiifiliste sümptomite, nagu iivelduse, oksendamise, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärase janu, hingamisraskuste, segasuse, ebatavalise kurnatuse või unisuse esinemisel. Patsientidele tuleb soovitada, et nad võtaksid ühendust arstiga ketoatsidoosi uurimiseks ja katkestaksid ravi SGLT2 inhibiitoriga, kui kahtlustatakse diabeetilist ketoatsidoosi või see diagnoositakse.

Veel leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et „ebatüüpiliselt väljendunud diabeetiline ketoatsidoos“ tuleb olulise tuvastatud riskina lisada nende ravimite riskijuhtimiskavadesse. Kavandatud või käimas on mitmed müügiloajärgsed ohutusuuringud, et võrrelda diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedust SGLT2 inhibiitorite ja teiste antihüperglükeemiliste ravimite puhul. Lisaks peavad müügiloa hoidjad välja selgitama SGLT2 inhibiitorite indutseeritud diabeetilise ketoatsidoosi tekkemehhanismi. Juba on kavandatud või käimas dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite mittekliinilised mehhanistlikud uuringud; sellise uuringu peab läbi viima ka kanaglifloosiini sisaldavate ravimite müügiloa hoidja. Eeldatakse, et need uuringud aitavad paremini iseloomustada diabeetilise ketoatsidoosi riski ja mehhanismi ning need tuleb lisada vastavate ravimite riskijuhtimiskavadesse. Veel peavad müügiloa hoidjad uurima plasmahormoonide määramise teostatavust uutes või käimasolevates uuringutes eesmärgiga tuvastada hormoonhäirete mustrid, mis võivad edasi selgitada SGLT2 inhibiitorite toimemehhanismi ketoatsidoosi korral.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis samuti, et diabeetilise ketoatsidoosi, sealhulgas ebatüüpiliselt väljendunud diabeetilise ketoatsidoosi risk on samuti seotud SGLT2 inhibiitorraviga T1DM-iga patsientidel. See ei ole SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustus. Kliiniliste uuringute piiratud andmed viitavad, et diabeetiline ketoatsidoos esineb T1DM-iga patsientidel tavapärase sagedusega. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et see teave tuleb lisada ravimiteabesse, ning arvestades, et SGLT2 inhibiitorite ohutus ja efektiivsus T1DM-iga patsientidel ei ole kindlaks tehtud, tuleb tervishoiutöötajatele meenutada, et neid ravimeid ei tohi sel näidustusel kasutada. Oodatakse, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite ravimitarbimisuuringud pakuvad registreerimata näidustustel kasutamise ulatuse ja iseloomu kohta rohkem teavet. Müügiloa hoidjad peavad esitama lõplikud uuringuaruanded nende valmimisel Euroopa Ravimiametile. Peale selle peab kanaglifloosiini sisaldavate ravimite müügiloa hoidja korraldama ravimitarbimisuuringu, mis ideaalis põhineks teisestel jälgimisandmetel olemasolevatest andmebaasidest. Kõigi ravimite riskijuhtimiskavad tuleb vastavalt uuendada.

Kliinilistes uuringutes täheldatud suhteliselt pikk aeg kuni diabeetilise ketoatsidoosi alguseni viitab soodustavatele teguritele, mis vallandavad selle tekkimise. Lisaks on diabeetilise ketoatsidoosi juhtude korral teatatud riskitegurid kooskõlas varem kirjanduses teatatud riskiteguritega ja patsiendipopulatsioonile omaste riskiteguritega (nt beetarakkude funktsiooni väikese reserviga patsiendid, piiratud toidutarbimine või raske dehüdratsioon, insuliiniannuse äkiline vähenemine ja insuliinivajaduse suurenemine ägeda haiguse või operatsiooni tõttu või alkoholi kuritarvitamine). Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et need tuleb lisada ravimiteabesse ja soovitada arstidel kaaluda patsiendi anamneesi enne ravi alustamist SGLT2 inhibiitoritega. Lisaks tuleb ravi katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse oluliste kirurgiliste protseduuride või ägedate meditsiiniliste haiguste tõttu. SGLT2 inhibiitorravi taasalustamine varasema raviaegse diabeetilise ketoatsidoosiga

patsientidel ei ole samuti soovitatav, välja arvatud juhtudel, kui on tuvastatud ja lahendatud selged soodustavad tegurid. Kliinilistes uuringutes teatatud juhtude analüüsist ei olnud võimalik tuvastada populatsiooni suurenenud riskiga alarühma. Ei saa teha lõplikke järeldusi seose kohta annusega või kaasuvate ravimite protektiivse või raskendava toime kohta. Üldiselt olid teatatud juhud halvasti dokumenteeritud ja müügiloa hoidjatel palutakse kasutada suunatud järelkontrolli küsimustikke, et dokumenteerida juhtude kohta järjepidev teave.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et nende ravimite efektiivsust on piisavalt näidatud praegu lubatud näidustustel monoterapijana ja kombinatsioonis täiendusena dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks T2DM-iga täiskasvanud patsientidel.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse ning riskijuhtimiskavasse tehakse kavandatud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, mis käsitles SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas üle kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed diabeetilise ketoatsidoosi riski kohta seoses SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimitega ja nende efektiivsuse toetuseks.
- Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et nende ravimite efektiivsust on piisavalt näidatud praegu lubatud näidustustel monoterapijana ja kombinatsioonis täiendusena dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks T2DM-iga täiskasvanud patsientidel.
- Ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldas, et SGLT2 inhibiitorraviga seotud diabeetilise ketoatsidoosi veidi suurenenud riski T2DM-iga patsientidel ei saa välistada. Oluline on, et SGLT2 inhibiitoritega seoses võib esineda ebatüüpiliselt väljenduv diabeetiline ketoatsidoos.
- Ravimiohutuse riskihindamiskomitee oli seetõttu arvamusel, et diabeetilise ketoatsidoosi riski tuleb vähendada, lisades selle ravimiteabesse hoiatusega, mis rõhutab tervishoiutöötajatele ja patsientidele, et diabeetilise ketoatsidoosi võimalikku ebatüüpilist ilmnemist tuleb kaaluda mittespetsiifiliste sümptomite esinemisel koos riskiteguritega, ja soovustega seoses ravi katkestamisega.
- Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis samuti, et diabeetilise ketoatsidoosi, sealhulgas ebatüüpiliselt väljendunud diabeetilise ketoatsidoosi risk on samuti seotud SGLT2 inhibiitorite kasutamisega T1DM-iga patsientidel. Kuigi see ei ole SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustus, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et tervishoiutöötajaid tuleb sellest riskist teavitada ja meenutada, et T1DM-iga patsiente ei tohi SGLT2 inhibiitoritega ravida.

Ülaltoodud arvestades leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et ravimite Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance ja Synjardy kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamiskomitee muuta SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusega, nõustus inimravimite komitee üldjäreldestega ja soovituse alustega.