



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28/04/2016  
EMA/265224/2016

## EMA potvrdila preporuke za minimizaciju rizika od ketoacidoze povezanog s primjenom SGLT2 inhibitora

Zdravstveni radnici trebaju imati u vidu da mogu postojati atipični slučajevi

Europska agencija za lijekove (EMA) 25. veljače 2016. potvrdila je preporuke <sup>1</sup> o svođenju rizika od dijabetičke ketoacidoze u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore (lijekove za liječenje dijabetesa razreda tipa 2) na najmanju moguću mjeru.

Dijabetička ketoacidoza ozbiljno je stanje pri kojem dolazi do komplikacije dijabetesa zbog niskih razina inzulina. U bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore za dijabetes tipa 2 zabilježeni su rijetki slučajevi ovog stanja, što uključuje stanja opasna po život, a brojni od tih slučajeva bili su atipični jer bolesnici nisu imali u onoj mjeri visoke razine šećera u krvi koliko je bilo očekivano.

Atipična manifestacija dijabetičke ketoacidoze može odgoditi uspostavljanje dijagnoze i liječenje. Stoga zdravstveni radnici trebaju imati u vidu da mogućnost pojave ketoacidoze može postojati i u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, a koji imaju simptome karakteristične za to stanje čak i u slučaju kada razine šećera u krvi nisu visoke.

Nakon ponovnog ocjenjivanja dotičnih slučajeva, EMA je preporučila izmjenu informacija o proizvodu za SGLT2 inhibitore kako bi se dijabetička ketoacidoza uvrstila na popis rijetkih nuspojava (koja se može javiti u do 1 na 1000 bolesnika).

Bolesnici koji uzimaju te lijekove trebaju biti upoznati sa simptomima dijabetičke ketoacidoze koji uključuju brz gubitak težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, brzo i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, slatki miris daha, okus slatkoće ili metala u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja. Ako imaju bilo koji od tih simptoma, bolesnici se moraju smjesta obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu.

U slučaju sumnje u pojavu dijabetičke ketoacidoze ili potvrde da takvo stanje postoji, liječenje SGLT2 inhibitorima potrebno je smjesta prekinuti i ono se ne smije ponovno započeti, osim u slučaju kada se utvrdi i otkloni neki drugi uzrok ketoacidozi.

Zdravstveni radnici trebaju biti na oprezu u pogledu primjene SGLT2 inhibitora u bolesnika s čimbenicima rizika od ketoacidoze te trebaju obavijestiti bolesnike o tim čimbenicima. Ti čimbenici uključuju nizak kapacitet proizvodnje inzulina u gušterači, iznenadno smanjenje doze inzulina, povećanu potrebu za inzulinom (zbog bolesti, operacije ili prekomjerne konzumacije alkohola) ili stanja u kojima može biti ograničen unos hrane ili koja mogu dovesti do teške dehidracije.

---

<sup>1</sup> [Preporuke PRAC-a](#) objavljene 11. veljače 2016.



Osim toga, EMA je preporučila privremeni prekid liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika koji trebaju biti podvrgnuti većem kirurškom zahvatu ili koji su u bolnici zbog teške bolesti.

Naposljetku, EMA je podsjetila zdravstvene djelatnike na to da SGLT2 inhibitori nisu odobreni za dijabetes tipa 1 uz napomenu da su slučajevi ketoacidoze zabilježeni i tijekom uporabe lijeka bez odobrenja i kliničkih ispitivanja dijabetesa tipa 1.

Koristi od tih lijekova i dalje nadmašuju s njima povezane rizike u liječenju dijabetesa tipa 2.

EMA-ine preporuke temelje se na prvotnom ocjenjivanju njezina Odbora za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) koji ih je potvrdio i usvojio konačno mišljenje Agencije.

Mišljenje CHMP-a zatim je poslano Europskoj komisiji koja je objavila zakonski obvezujuću odluku koja vrijedi na prostoru EU-a.

### **Informacije za bolesnike**

- Rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze zabilježeni su u osoba s dijabetesom tipa 2 koje uzimaju lijekove za liječenje dijabetesa koji su poznati pod nazivom SGLT2 inhibitori.
- Dijabetička ketoacidoza ozbiljno je stanje pri kojem dolazi do komplikacije dijabetesa. Simptomi uključuju brz gubitak težine, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu, prekomjernu žeđ, brzo i duboko disanje, smetenost, neuobičajenu pospanost ili umor, slatki miris daha, okus slatkoće ili metala u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja.
- U nekim od slučajeva dijabetičke ketoacidoze u osoba koje uzimaju SGLT2 inhibitore nisu postojale vrlo visoke razine šećera u krvi koje se obično povezuje s takvim stanjem.
- Ako imate bilo koji od navedenih simptoma tijekom uzimanja SGLT2 inhibitora, smjesta se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu, čak i ako nemate izrazito visoku razinu šećera u krvi. Možda će vam trebati hitno liječenje i možda ćete morati promijeniti lijek za liječenje dijabetesa koji uzimate.
- SGLT2 inhibitori u EU-u su dostupni pod sljedećim trgovačkim nazivima: Ebymect, Edistride, Forxiga, Invokana, Jardiance, Synjardy, Vokanamet i Xigduo.

### **Informacije za zdravstvene djelatnike**

- U bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore koji se koriste za liječenje dijabetesa tipa 2 zabilježeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze, uključujući slučajeve opasne po život. Brojni su slučajevi bili atipični jer su bolesnici imali tek umjereno povećane razine šećera u krvi, a neki od slučajeva zabilježeni su tijekom uporabe lijeka bez odobrenja i kliničkih ispitivanja na bolesnicima s dijabetesom tipa 1.
- Uvijek imajte u vidu mogućnost da se stanje dijabetičke ketoacidoze razvilo u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, a koji imaju nespecifične simptome kao što su mučnina, povraćanje, anoreksija, bol u trbuhu, prekomjerna žeđ, poteškoće pri disanju, smetenost, neuobičajen umor ili pospanost.
- Obavijestite bolesnike o znakovima i simptomima dijabetičke ketoacidoze i savjetujte ih da smjesta potraže liječnički savjet ako uoče takve znakove i simptome.

- U slučaju sumnje na pojavu dijabetičke ketoacidoze ili potvrde da takvo stanje postoji smjesta prekinite liječenje SGLT2 inhibitorima i ne započinite ponovno liječenje, osim u slučaju kada se utvrdi i otkloni neki drugi jasan precipitirajući čimbenik koji uzrokuje takvo stanje.
- U slučaju bolesnika koji trebaju biti podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su hospitalizirani zbog akutne teške medicinske bolesti, privremeno prekinite liječenje SGLT2 inhibitorima. Liječenje se može nastaviti nakon što se bolesnikovo stanje stabilizira.
- Budite na oprezu u slučaju bolesnika s čimbenicima rizika od ketoacidoze i obavijestite takve bolesnike o tim čimbenicima. Ti čimbenici uključuju male rezerve stanica koje izlučuju inzulin, iznenadno smanjenje doze inzulina, povećanu potrebu za inzulinom (zbog bolesti, operacije ili prekomjerne konzumacije alkohola) i stanja u kojima je ograničen unos hrane ili koja mogu dovesti do teške dehidracije.
- Zdravstvene radnike ponovno se podsjeća na to da su SGLT2 inhibitori odobreni samo za liječenje dijabetesa tipa 2.

### **Više o lijeku**

Inhibitori natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2) lijekovi su koji se koriste za liječenje dijabetesa tipa 2. Oni onemogućuju djelovanje bjelančevina u bubrezima koji se naziva SGLT2, a koji apsorbira glukozu natrag iz mokraće u krvotok prilikom pročišćavanja krvi u bubrezima. Onemogućavanjem djelovanja bjelančevine SGLT2, ti lijekovi omogućuju uklanjanje veće količine glukoze putem mokraće čime se smanjuju razine glukoze u krvi.

U EU-u su odobreni sljedeći SGLT2 inhibitori: Ebymect (dapagliflozin/metformin), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (kanagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin), Vokanamet (kanagliflozin/metformin) i Xigduo (dapagliflozin/metformin).

### **Više o postupku**

Ponovna procjena SGLT2 inhibitora započela je na zahtjev Europske komisije u lipnju 2015. u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.

Procjenu je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za procjenu sigurnosnih pitanja u području lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio konačno mišljenje Agencije.

Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji koja je objavila konačnu zakonski obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a od 25/04/2016 (Invokana, Jardiance) i 28/04/2016 (Forxiga, XigDuo, Synjardy, Vokanamet).

### **Obratite se našoj službenici za odnose s javnošću**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)