

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

***Informatie verstrekt onder het gezag van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten***

Juli 2015

**Rechtstreekse melding aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

**Risico van diabetische ketoacidose tijdens behandeling met SGLT2-remmers (INVOKANA (canagliflozine), VOKANAMET\* (canagliflozine/metformine), FORXIGA\* (dapagliflozine), XIGDUO\* (dapagliflozine/metformine), JARDIANCE (empagliflozine), SYNJARDY\* (empagliflozine/metformine))**

\* Geneesmiddelen niet gecommercialiseerd op de Belgische markt

Geachte Dokter,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) willen AstraZeneca AB, SCS Boehringer Ingelheim Comm.V en Janssen-Cilag NV u het volgende mededelen:

**Samenvatting**

- Bij patiënten die behandeld werden met een SGLT2-remmer (canagliflozine, dapagliflozine of empagliflozine) voor type 2 diabetes zijn ernstige, soms levensbedreigende gevallen van diabetische ketoacidose gemeld.
- Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden. Een dergelijke atypische presentatie van diabetische ketoacidose bij patiënten met diabetes zou de diagnosestelling en behandeling kunnen vertragen.
- Patiënten die een SGLT2-remmer gebruiken, moeten op ketonen worden getest wanneer ze zich presenteren met symptomen van acidose om een late diagnosestelling en behandeling van de patiënt te voorkomen.
- Gevallen van diabetische ketoacidose zijn ook gemeld bij patiënten met type 1 diabetes die met een SGLT2-remmer werden behandeld. Voorschrijvende artsen worden eraan herinnerd dat type 1 diabetes **geen** goedgekeurde indicatie is voor deze klasse van geneesmiddelen.

**Bijkomende informatie met betrekking tot de veiligheidsaspecten en aanbevelingen**

Bij patiënten die behandeld werden met een SGLT2-remmer (canagliflozine, dapagliflozine of empagliflozine) zijn ernstige, soms levensbedreigende gevallen van diabetische ketoacidose gemeld, die in de meeste gevallen tot ziekenhuisopname hebben geleid. Bijna de helft van deze gevallen deed zich voor in de eerste twee maanden van behandeling. Een derde van de gevallen betrof een gebruik buiten de goedgekeurde indicaties ("off-label use") bij patiënten met type 1 diabetes. In sommige gevallen was vlak voor of tegelijk met het optreden van ketoacidose sprake van dehydratie, beperkte voedselinname, gewichtsverlies, infectie, chirurgische ingreep, braken, een afname van hun

insulinedosis of gebrekkige controle van de diabetes. In een aantal gevallen werden atypische, matig verhoogde glucosewaarden of glucosewaarden lager dan 14 mmol/l (250 mg/dl) gemeld, terwijl in één geval hypoglykemie werd gemeld. Er hebben zich ook gevallen van ketoacidose voorgedaan kort na stopzetting van het gebruik van een SGLT2-remmer.

Het onderliggende mechanisme voor de aan SGLT2-remmer gerelateerde diabetische ketoacidose is niet vastgesteld. Diabetische ketoacidose ontstaat doorgaans wanneer de insulinespiegels te laag zijn. Diabetische ketoacidose doet zich het meest voor bij patiënten met type 1 diabetes en gaat meestal gepaard met hoge bloedglucosewaarden (> 14 mmol/l). In een aantal van de hierboven beschreven gevallen waren de bloedglucosewaarden echter maar licht verhoogd, in tegenstelling tot de kenmerkende gevallen van diabetische ketoacidose.

Voorschrijvende artsen moeten patiënten informeren over de tekenen en symptomen van metabole acidose (zoals misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn, extreme dorst, ademhalingsproblemen, verwardheid, ongewone vermoeidheid en slaperigheid) en hen adviseren onmiddellijk een arts te raadplegen indien bij hen dergelijke tekenen en symptomen optreden.

Geadviseerd wordt om patiënten die een SGLT2-remmer gebruiken te beoordelen op ketoacidose wanneer ze zich presenteren met tekenen en symptomen van metabole acidose om een late diagnosestelling en behandeling van de patiënt te voorkomen. Als ketoacidose wordt vermoed, moet de behandeling met SGLT2-remmers worden stopgezet. Als ketoacidose wordt bevestigd, moeten adequate maatregelen worden genomen om de ketoacidose te corrigeren en de glucosewaarden te monitoren.

Het EMA onderzoekt het risico van diabetische ketoacidose met SGLT2-remmers verder. Een eventueel nieuw advies zal onmiddellijk bekend worden gemaakt.

### **Melden van bijwerkingen**

Gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd vermoede bijwerkingen gerelateerd aan deze geneesmiddelen te blijven melden in overeenstemming met het nationale spontane meldingsysteem.

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van deze geneesmiddelen te melden aan de afdeling Vigilantie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per e-mail naar: [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be).

Vermoede bijwerkingen met deze geneesmiddelen kunnen ook gemeld worden aan de dienst farmacovigilantie van de betrokken firma's (zie Bijlage I).

## **Bijkomende informatie**

Indien u nog vragen hebt of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de Afdeling Medische informatie van de in Bijlage I vermelde verantwoordelijke firma's.

Met vriendelijke groeten,

Dr. G. Panday  
Medical Director  
Janssen-Cilag NV



Dr. Maarten Beekman  
Medical Director BeLux (ad interim)  
AstraZeneca AB



Dr Peter Vander Eeckt  
Medical Director BeLux  
Boehringer Ingelheim Comm.V



**Bijlage I: Lijst van betrokken firma's, hun specialiteiten en hun contactgegevens**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V	Jardiance® *Synjardy®	Farmacovigilantie : e-mail : <a href="mailto:pv_local_belgium@boehringer-ingelheim.com">pv_local_belgium@boehringer-ingelheim.com</a> Tel : +32(0)2 773 34 38  Medische informatie : e-mail : <a href="mailto:medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com">medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com</a> Tel : +32(0)2 773 33 33
Janssen-Cilag NV	Invokana® *Vokanamet®	Tel: 0800 93 377 e-mail: <a href="mailto:janssen@jacbe.jnj.com">janssen@jacbe.jnj.com</a>
AstraZeneca AB	*Forxiga® *Xigduo®	Tel: +32(0)2 370 48 11 e-mail: <a href="mailto:info.be@astrazeneca.com">info.be@astrazeneca.com</a>

\*Geneesmiddelen niet gecommmercialiseerd op de Belgische markt