

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.

Maart 2016

Rechtstreekse melding aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Aangepast advies met betrekking tot het risico op diabetische ketoacidose tijdens behandeling met SGLT2-remmers

(Invokana[®] (canagliflozine), Vokanamet[®] (canagliflozine/metformine), Forxiga^{®*} (dapagliflozine), Xigduo^{®*} (dapagliflozine/metformine), Jardiance[®] (empagliflozine), Synjardy^{®*} (empagliflozine/metformine))

* Geneesmiddelen niet beschikbaar op de Belgische markt

Geachte Dokter,

In overleg met het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), willen Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB en Boehringer Ingelheim International GmbH u op de hoogte brengen van de laatste aanbevelingen met betrekking tot het risico op diabetische ketoacidose (DKA) tijdens behandeling met SGLT2-remmers (canagliflozine, dapagliflozine of empagliflozine). Dit volgt op de uitkomst van een evaluatie door het EMA van het risico op diabetische ketoacidose tijdens behandeling met SGLT2-remmers.

Zeldzame maar ernstige, soms levensbedreigende en dodelijke gevallen van diabetische ketoacidose zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers voor type 2 diabetes. 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 diagnose en de behandeling kunnen vertragen.

Samenvatting van aangepast advies

- In het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op diabetische ketoacidose. Voorschrijvers dienen patiënten te informeren over tekenen en symptomen van metabole acidose en hen te adviseren onmiddellijk medisch advies in te winnen als dergelijke tekenen en symptomen zich voordoen.
- Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met SGLT2-remmers onmiddellijk te worden gestaakt.

- Het is niet aanbevolen om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke predisponerende factor is geïdentificeerd en verholpen.
- Bij patiënten die gehospitaliseerd zijn voor grote chirurgische ingrepen of ernstige acute medische aandoeningen dient de behandeling te worden onderbroken. In beide gevallen kan de behandeling met SGLT2-remmers opnieuw worden gestart als de toestand van de patiënt gestabiliseerd is.

De informatie voor professionele zorgverleners in de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de informatie voor patiënten in de bijsluiter zal dienovereenkomstig worden aangepast.

Aanvullende informatie over het veiligheidsprobleem en de aanbevelingen

Bij de meeste meldingen van diabetische ketoacidose bij patiënten die werden behandeld met SGLT2-remmers was ziekenhuisopname noodzakelijk. Tot op heden hebben veel daarvan zich voorgedaan tijdens de eerste 2 maanden van de behandeling. In sommige gevallen was vlak voor of tegelijk met het optreden van ketoacidose sprake van dehydratie, lage voedselinname, gewichtsverlies, infectie, chirurgische ingreep, braken, een verlaging van hun insulinedosis of slecht gereguleerde 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 een SGLT2-remmer.

Een onderliggend mechanisme voor aan SGLT2-remmers gerelateerde diabetische ketoacidose is voornamelijk niet bekend. 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). Echter, de bovengenoemde gevallen betreffen patiënten met diabetes type 2 en in een aantal gevallen waren de bloedglucosewaarden slechts licht verhoogd, in tegenstelling tot typische gevallen van diabetische ketoacidose.

Verdere aanbevelingen:

Voor aanvang van de behandeling met SGLT2-remmers, dienen patiëntgebonden factoren die predisponerend zijn voor ketoacidose, in aanmerking te worden genomen. Deze factoren zijn:

- een lage bètacelfunctiereserve (bijv. patiënten met diabetes type 2 met lage C-peptide, latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een geschiedenis van pancreatitis),
- aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging,
- plotselinge afname van insuline,
- verhoogde insulinebehoefte als gevolg van acute medische aandoening,
- operatie,
- alcoholmisbruik.

Bij deze patiënten dienen SGLT2-remmers met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bovendien dient de patiënt te worden geïnformeerd over de bovenstaande risicofactoren.

In een aanzienlijk deel van de gevallen ging het om off-label gebruik bij patiënten met diabetes type 1. Voorschrijvers worden eraan herinnerd dat diabetes type 1 geen goedgekeurde indicatie is voor SGLT2-remmers. Op basis van beperkte klinische gegevens lijkt ketoacidose vaak voor te komen bij patiënten met diabetes type 1.

Melden van bijwerkingen

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

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 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 02/528.40.01, of per e-mail naar: 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. Gerald Panday
Medical Director BeNeLux
Janssen-Cilag NV



Dr. An Matthys
Medical Director BeLux
NV AstraZeneca SA



Dr. Peter Vander Eeck
Medical Director BeLux
SCS Boehringer Ingelheim
Comm.V

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

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

*Geneesmiddelen niet beschikbaar op de Belgische markt