

14 de março de 2016

Comunicação dirigida aos profissionais de saúde

Atualização das recomendações sobre o risco de cetoacidose diabética em doentes em tratamento com inibidores do SGLT2

(INVOKANA® (canagliflozina), VOKANAMET® (canagliflozina / metformina), FORXIGA® (dapagliflozina), XIGDUO® (dapagliflozina / metformina), JARDIANCE® (empagliflozina), SYNJARDY® (empagliflozina / metformina))¹

Exmo(a). Senhor(a) Dr.(a),

A AstraZeneca AB, a Boehringer Ingelheim International GmbH e a Janssen-Cilag International N.V., em função do acordado com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED I.P, gostariam de informá-lo sobre as mais recentes recomendações sobre o risco de cetoacidose diabética em doentes tratados com medicamentos inibidores do SGLT2 (inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 - canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina). Esta informação resulta de uma avaliação efetuada pela EMA sobre o risco de cetoacidose diabética associado ao uso destes medicamentos.

Foram notificados casos raros, mas graves, de cetoacidose diabética, alguns destes fatais ou apresentando risco de vida, em doentes com diabetes tipo 2 tratados com inibidores do SGLT2. Em alguns dos casos notificados, a apresentação da cetoacidose diabética foi atípica, observando-se um aumento apenas moderado dos níveis glicémicos. Esta apresentação atípica de cetoacidose diabética pode atrasar o seu diagnóstico e tratamento.

Resumo da atualização das recomendações

- Em doentes medicados com inibidores do SGLT2 que apresentem sintomas não específicos, tais como, náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, cansaço ou sonolência invulgares deve ser considerada a existência de cetoacidose diabética. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de acidose metabólica e aconselhados a consultar imediatamente o médico caso desenvolvam estes sinais e sintomas.

¹ Em Portugal, apenas estão **comercializados** os medicamentos FORXIGA (dapagliflozina) 10 mg, comprimido revestido por película e XIGDUO (metformina/dapagliflozina) 1000 mg + 5 mg e 850 mg + 5 mg, comprimido revestido por película.

- O tratamento com inibidores do SGLT2 deve ser imediatamente descontinuado em doentes em que se suspeite ou diagnostique cetoacidose diabética.
- Em doentes com cetoacidose diabética prévia durante o tratamento com inibidores do SGLT2 não é recomendado reiniciar o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante da cetoacidose diabética tenha sido identificado e resolvido.
- O tratamento com estes medicamentos deve ser temporariamente interrompido em doentes hospitalizados para efetuar procedimentos cirúrgicos major ou no caso de doenças agudas graves. Em ambos os casos, o tratamento com inibidores do SGLT2 pode ser reiniciado assim que o doente estabilizar.

A informação disponibilizada aos profissionais de saúde nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) e a informação disponibilizada aos doentes nos Folhetos Informativos (FI), será atualizada em conformidade.

Informação adicional sobre a questão de segurança e respetivas recomendações

A maioria dos casos de cetoacidose diabética em doentes tratados com inibidores do SGLT2 requereu hospitalização. Muitos destes casos ocorreram durante os dois primeiros meses de tratamento. Em alguns deles, imediatamente antes ou em simultâneo com a ocorrência de cetoacidose, foram descritas situações de desidratação, diminuição da ingestão de alimentos, perda de peso, infeções, cirurgia, vômitos, diminuição da dose de insulina ou mau controlo da diabetes. Em alguns casos, foram notificados valores atípicos de glicemias, apresentando-se moderadamente aumentadas ou abaixo de 250 mg/dl (14 mmol/l), sendo que num dos casos foi notificada hipoglicemia. Foram ainda observados casos de cetoacidose logo após a descontinuação dos inibidores do SGLT2.

O mecanismo subjacente à cetoacidose diabética associada aos inibidores do SGLT2 não está estabelecido. A cetoacidose diabética normalmente ocorre quando os níveis de insulina são demasiado baixos. A cetoacidose diabética ocorre mais frequentemente em doentes com diabetes tipo 1, sendo normalmente acompanhada por níveis glicémicos elevados (> 250 mg/dl). No entanto, os casos acima descritos dizem respeito a doentes com diabetes tipo 2, e em alguns dos casos, os níveis glicémicos estavam apenas ligeiramente aumentados, contrastando com os casos típicos de cetoacidose diabética.

Recomendações adicionais:

Antes de se iniciar o tratamento com inibidores do SGLT2, devem ser considerados os fatores de predisposição para cetoacidose, que incluem:

- baixa reserva de células secretoras de insulina (ex.: doentes com diabetes tipo 2 com baixos níveis de péptido C, diabetes latente autoimune do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite),

- condições que conduzam a restrição de ingestão de alimentos ou desidratação grave,
- redução súbita dos níveis de insulina,
- aumento das necessidades de insulina devido a doença aguda,
- cirurgia,
- abuso de álcool.

Os doentes deverão ser informados sobre os fatores de risco acima referidos. Os inibidores do SGLT2 devem ser utilizados com precaução em doentes que apresentem fatores de predisposição para cetoacidose.

Uma parte significativa dos casos de cetoacidose surgiu na sequência da utilização destes medicamentos fora dos termos da Autorização de Introdução no Mercado (utilização *off-label*), em doentes com diabetes tipo 1. Recorda-se aos profissionais de saúde que os inibidores do SGLT2 não estão autorizados no tratamento da diabetes tipo 1. Com base em dados clínicos limitados, a cetoacidose parece ocorrer frequentemente em doentes com diabetes tipo 1.

Contacto para notificação de suspeitas de reações adversas

Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas associadas a estes medicamentos ao INFARMED I.P. através do formulário *online* do Portal RAM (preferencialmente), disponível na página electrónica do INFARMED I.P.

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

ou para:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Contactos das empresas


Qualquer suspeita de reação adversa com um dos medicamentos mencionados pode igualmente ser notificada ao respetivo serviço de Farmacovigilância das empresas responsáveis por estes medicamentos em Portugal. Caso necessite de qualquer informação adicional, por favor contacte o respetivo serviço de Informação Médica destas empresas.

FORXIGA® / XIGDUO®	JARDIANCE® / SYNJARDY®	INVOKANA® / VOKANAMET®
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.	Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Farmacovigilância Telefone: 21 434 5743 Fax.: 21 434 61 77 e-mail: patientsafety.portugal@astrazeneca.com	Farmacovigilância Tel.: 21 3135388/ 91 1743105 (24H) Fax.: 21 313 54 01 e-mail: PV_local_Portugal@boehringer-ingelheim.com	Farmacovigilância Tel.: 214368835 Fax: 214 34 30 28 e-mail: farmacovigilancia_portugal@its.inj.com
Serviço de Informação Médica Telefone: 21 434 5743 e-mail: Infomed.pt@astrazeneca.com	Serviço de Informação Médica Tel.: 21 31 35 407 e-mail: medinfo.bip@boehringer-ingelheim	Serviço de Informação Médica Tel.: 214368835 e-mail: doc.info@its.inj.com


Com os melhores cumprimentos,



Dra. Ana Rita Lima
Diretora Médica
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.



Dr. Carlos Trabulo
Diretor Médico
Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.



Dr. José Antunes
Diretor Médico
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.