

Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo - glukozy 2 (ang. *Sodium-Glucose-Co-Transporter 2, SGLT2*) - ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza)

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Szanowni Państwo,

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających inhibitory SGLT2 [Invokana (kanagliflozyna), Forxiga (dapagliflozyna), Jardiance (empagliflozyna), Steglatro (ertugliflozyna)], w porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragną przekazać poniższe informacje.

Podsumowanie

- Po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2 odnotowano przypadki zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza).
- Zgorzel Fourniera to rzadka, ale ciężka i potencjalnie zagrażająca życiu infekcja.
- Zakażenie układu moczowo-płciowego lub ropień krocza mogą poprzedzać wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi.
- Pacjentów należy pouczyć, aby niezwłocznie zwrócili się do lekarza w przypadku wystąpienia nasilonego bólu, tkliwości, rumienia lub obrzęku w okolicy narządów płciowych lub krocza w połączeniu z gorączką i złym samopoczuciem.
- W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT2 oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym podanie antybiotyków i chirurgiczne oczyszczenie rany).

Podstawowe informacje związane z omawianym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa

Inhibitory SGLT2 są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2. Następujące inhibitory SGLT2 posiadają aktualnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej: Edistride (dapagliflozyna), Forxiga (dapagliflozyna), Ebymect (dapagliflozyna/metformina), Xigduo (dapagliflozyna /metformina), Qtern (dapagliflozyna/saxagliptyna), Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna/metformina),

Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina), Glyxambi (empagliflozyna/linagliptyna), Steglatro (ertugliflozyna), Segluromet (ertugliflozyna/metformina) i Steglujan (ertugliflozyna/sitagliptyna). Zgłoszenia zgorzeli Fourniera dotyczyły wszystkich leków z grupy inhibitorów SGLT2. Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka zgorzeli Fourniera, jednak niektóre zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu wskazują na możliwy związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2.

Zgorzel Fourniera występuje zazwyczaj wyłącznie u mężczyzn. Odnotowano jednak przypadki zgorzeli Fourniera u kobiet w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2.

Druki informacyjne zostaną zaktualizowane w punkcie 4.8 w zakresie dodania zgorzeli Fourniera jako działania niepożądanego oraz w punkcie 4.4 w zakresie dodania odpowiedniego ostrzeżenia, zgodnie z powyższym podsumowaniem.

Zgłaszanie podejrzeń działań niepożądanych

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych produktów leczniczych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 492 13 01, faks: (22) 492 13 09, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego jest dostępny na stronie:

www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpieczenstwa-lekow/zglosz-dzialanie-niepozadane-0

Kontakt z właściwym podmiotem odpowiedzialnym

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Nazwa produktu leczniczego	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Edistride* Forxiga Ebymect* Xigduo Qtern*	AstraZeneca AB	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14 02-676 Warszawa <u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: PatientSafety.Poland@astrazeneca.com tel.: + 48 22 245 73 00
Invokana Vokanamet*	Janssen-Cilag International NV	Mundipharma Polska Sp. z o.o. ul. Kochanowskiego 45a 01-864 Warszawa tel.: 22 866 87 12 e-mail: medyczny@mundipharma.pl

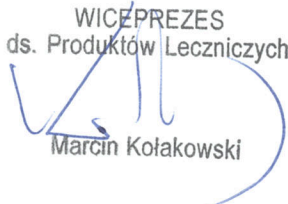
		<p><u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: JanssenPVPoland@its.jnj.com tel.: + 48 22 237 63 00</p>
<p>Jardiance[#] Synjardy[#] Glyxambi^{#*}</p>	<p>Boehringer Ingelheim International GmbH</p>	<p>Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. ul. F. Klimczaka 1 02-797 Warszawa</p> <p><u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: PV_local_Poland@boehringer-ingelheim.com tel.: + 48 22 699 06 99</p>
<p>Steglatro[#] Segluromet[#] Steglujan[#]</p>	<p>Merck Sharp & Dohme B.V.</p>	<p>MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa</p> <p><u>Zgłaszanie działań niepożądanych:</u> e-mail: msdpolska@merck.com tel.: + 48 22 549 51 00</p>

* Produkty zarejestrowane, nie wprowadzone obecnie do obrotu w Polsce.

Produkty podlegające dodatkowemu monitorowaniu (oznaczone symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce i w ChPL) ze względu na to, że zawierają nową substancję czynną dopuszczoną do obrotu w UE po 1 stycznia 2011 roku.

Komunikat został opracowany we współpracy URPLW MiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych



Marcin Kołakowski

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Uzupełnione zalecenia dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2

**Forxiga (dapagliflozyna), Xigduo (dapagliflozyna/metformina),
Jardiance (empagliflozyna), Synjardy (empagliflozyna/metformina),
Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna /metformina)**

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją ds. Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Janssen-Cilag International N.V., AstraZeneca AB oraz Boehringer Ingelheim International GmbH pragną poinformować Państwa o najnowszych zaleceniach odnośnie ryzyka występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyną, empagliflozyną lub kanagliflozyną). Zalecenia są wynikiem oceny ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej podczas leczenia inhibitorami SGLT2 przeprowadzonej przez EMA.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT2 notowano rzadkie, ciężkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej, odnotowano też przypadki zagrażające życiu lub śmiertelne. W przypadku części tych pacjentów kwasica miała nietypowy przebieg, w którym obserwowano jedynie umiarkowanie podwyższoną glikemię. Taki nietypowy przebieg cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą może opóźnić diagnozę i leczenie.

Podsumowanie uzupełnionych zaleceń

- Należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej w przypadku takich niespecyficznych objawów jak nudności, wymioty, brak łaknienia, ból brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub uczucie senności. Osoby przepisujące leki z grupy inhibitorów SGLT2 powinny poinformować pacjentów o objawach kwasicy metabolicznej i zalecić im natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów.
- U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej należy niezwłocznie przerwać leczenie inhibitorami SGLT2.
- Nie jest zalecane ponowne włączenie leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wystąpiła już kwasica ketonowa, chyba że zidentyfikowano i usunięto inny wyraźny czynnik wyzwalający.
- Leczenie inhibitorami SGLT2 należy przerwać u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnych zabiegów chirurgicznych lub ostrych, poważnych chorób. W obu przypadkach leczenie można wznowić po ustabilizowaniu stanu pacjenta.

Informacje dla pracowników ochrony zdrowia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) oraz informacje zamieszczone w ulotce dla pacjenta zostaną odpowiednio uzupełnione.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku oraz zalecenia

U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 większość przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej wymagała hospitalizacji. Wiele z nich wystąpiło w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W niektórych przypadkach na krótko przed wystąpieniem kwasicy ketonowej lub jednocześnie z nią stwierdzano wystąpienie odwodnienia, zmniejszone przyjmowanie pokarmu, utratę masy ciała,

wymioty, zakażenie. Ponadto na kwasicę ketonową zapadali pacjenci po zabiegach chirurgicznych, zmniejszeniu dawki insuliny lub u których kontrola cukrzycy była niezadowolająca. W części przypadków stwierdzono nietypowe, umiarkowanie podwyższone wartości glikemii lub wartości glikemii poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl), zaś u jednego pacjenta wystąpiła hipoglikemia. Notowano także przypadki kwasicy ketonowej wkrótce po przerwaniu leczenia inhibitorami SGLT2.

Mechanizm rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej związanej ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 nie został poznany. Cukrzycowa kwasica ketonowa zazwyczaj występuje, kiedy poziom insuliny jest zbyt niski. Cukrzycowa kwasica ketonowa pojawia się najczęściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 i zazwyczaj towarzyszy jej wysoki poziom glikemii (>14 mmol/l). Przypadki wymienione powyżej dotyczą jednak pacjentów z cukrzycą typu 2 i w części przypadków poziom glikemii był, w przeciwieństwie do typowych przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej, jedynie nieznacznie podwyższony.

Dalsze zalecenia:

Przed wprowadzeniem leczenia inhibitorami SGLT2 należy rozważyć czy w wywiadzie występują czynniki, które mogą predysponować do wystąpienia kwasicy ketonowej. Czynniki te obejmują:

- niską rezerwę czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i niskim stężeniem peptydu C, utajoną chorobą autoimmunologiczną dorosłych (LADA) lub pacjenci po zapaleniu trzustki),
- stany prowadzące do zmniejszonego łaknienia lub ciężkiego odwodnienia,
- nagły spadek poziomu insuliny,
- podwyższone zapotrzebowanie na insulinę z powodu ostrego stanu chorobowego,
- zabiegi chirurgiczne,
- nadużywanie alkoholu.

U tych pacjentów inhibitory SGLT2 należy stosować ostrożnie. Dodatkowo pacjenci powinni zostać poinformowani o wyżej wymienionych czynnikach ryzyka.

Znaczna część wystąpienia przypadków kwasicy ketonowej wiązała się ze stosowaniem leków niezgodnym z zarejestrowanymi wskazaniami u pacjentów z cukrzycą typu 1. Osoby przepisujące leki powinny pamiętać, że inhibitory SGLT2 nie są wskazane do stosowania w cukrzycy typu 1. W świetle ograniczonych danych klinicznych kwasica ketonowa wydaje się często występować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych produktów leczniczych należy zgłaszać zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Zgłoszenia należy przysyłać niezwłocznie z opisem klinicznym oraz numerem serii produktu do przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14
02-676 Warszawa
tel.: +48 (22) 245 73 00
fax: +48 (22) 485 30 54
e-mail:
PatientSafety.Poland@astrazeneca.com

Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.
Agnieszka Szymchel
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
tel.: +48 (22) 237 63 06
fax: +48 (22) 237 60 37
e-mail:
JanssenPVPolska@its.jnj.com

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa
tel.: +48 (22) 699-06-99
fax: +48 (22) 699-06-68
e-mail:
info.waw@boehringer-ingelheim.com

lub do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
fax.: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Dodatkowe informacje

W razie dodatkowych pytań, proszę skontaktować się z ww. przedstawicielami firm.

Z wyrazami szacunku,

PREZES
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak