



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 Febbraio 2016  
EMA/142655/2016

## **L'EMA conferma le raccomandazioni per minimizzare il rischio di chetoacidosi con gli inibitori SGLT2 usati per il diabete**

Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza di possibili casi atipici

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha confermato le raccomandazioni<sup>1</sup> per minimizzare il rischio di chetoacidosi diabetica in pazienti che assumono inibitori SGLT2 (classe di medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2).

La chetoacidosi diabetica è una grave complicanza del diabete causata da bassi livelli di insulina. Casi rari di questa condizione, inclusi casi con pericolo di vita, si sono verificati in pazienti trattati con inibitori SGLT2 per il diabete di tipo 2 e un certo numero di questi casi sono stati atipici, in quanto i pazienti non avevano alti livelli di glucosio nel sangue, come atteso.

Un'insorgenza atipica della chetoacidosi diabetica può ritardarne la diagnosi e il trattamento. Gli operatori sanitari devono pertanto considerare la possibilità di chetoacidosi in pazienti che assumono inibitori SGLT2 con sintomi compatibili con tale condizione clinica, sebbene i livelli di glucosio non siano alti.

A seguito di una rivalutazione dei casi, l'EMA ha raccomandato l'aggiornamento delle informazioni del prodotto degli inibitori SGLT2 per includere la chetoacidosi diabetica come effetto indesiderato raro (che interessa fino ad un paziente su 1000).

I pazienti che assumono uno di questi medicinali devono essere consapevoli dei sintomi della chetoacidosi diabetica, inclusa la rapida perdita di peso, nausea o vomito, dolore allo stomaco, sete eccessiva, respirazione accelerata e profonda, confusione, inusuale sonnolenza o stanchezza, odore dolciastro dell'alito, sapore dolce o metallico in bocca, o diverso odore di urine o sudore. I pazienti devono contattare subito il medico curante o il più vicino ospedale se presentano uno di questi sintomi.

Se la chetoacidosi diabetica fosse sospetta o confermata, il trattamento con inibitori SGLT2 deve essere interrotto immediatamente e non deve essere ripreso a meno che un'altra causa per la chetoacidosi sia identificata e risolta.

Gli operatori sanitari devono usare cautela in pazienti trattati con inibitori SGLT2 che hanno fattori di rischio per la chetoacidosi, e informare i pazienti di tali fattori.

---

<sup>1</sup>[Raccomandazioni del PRAC del 11 Febbraio 2016](#)



Questi includono una bassa capacità di produrre insulina nel pancreas, un'improvvisa diminuzione della dose di insulina al paziente, un'aumentata richiesta di insulina (dovuta a malattia, chirurgia o abuso di alcol) o condizioni che possono limitare l'assunzione di cibo o portare a grave disidratazione.

Inoltre, l'EMA raccomanda di interrompere temporaneamente il trattamento con inibitori SGLT2 in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche importanti o che sono ospedalizzati per gravi patologie.

Infine, l'EMA ricorda agli operatori sanitari che gli inibitori SGLT2 non sono autorizzati per il trattamento del diabete di tipo 1, facendo notare che i casi di chetoacidosi si sono verificati anche con l'uso al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e negli studi clinici per il diabete di tipo 1.

I benefici di questi medicinali continuano a superare i rischi nel trattamento del diabete di tipo 2.

Le raccomandazioni dell'EMA si basano sulla revisione iniziale del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA. Le raccomandazioni sono state successivamente inviate al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che le ha ora confermate e ha rilasciato l'opinione finale dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà ora inviata alla Commissione Europea che emanerà una decisione legalmente vincolante, valida in tutta l'UE.

### **Informazioni per i pazienti**

- Casi rari di chetoacidosi diabetica si sono verificati in pazienti con diabete di tipo 2 che assumevano medicinali per il diabete conosciuti come inibitori SGLT2.
- La chetoacidosi diabetica è una grave complicanza del diabete. I sintomi includono rapida perdita di peso, nausea o vomito, mal di stomaco, sete eccessiva, respirazione profonda e rapida, confusione, sonnolenza o stanchezza insolite, odore dolciastro dell'alito, sapore dolce o metallico in bocca, o diverso odore di urine o sudore.
- Alcuni dei casi di chetoacidosi diabetica in pazienti che assumevano inibitori SGLT2 non hanno evidenziato livelli molto elevati di zucchero, normalmente associati a questa condizione.
- Se ha uno qualsiasi dei sintomi sopra indicati mentre assume un inibitore SGLT2, contatti immediatamente un medico o il più vicino ospedale, anche se il livello di zucchero non è particolarmente elevato. Potrebbe essere necessario un trattamento di emergenza e il farmaco che sta assumendo per la terapia del diabete potrebbe dover essere cambiato.
- Gli inibitori SGLT2 sono disponibili nell'UE con i seguenti nomi commerciali: Ebymect, Edistride, Forxiga, Invokana, Jardiance, Synjardy, Vokanamet e Xigduo.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Casi rari di chetoacidosi diabetica, inclusi casi con pericolo di vita, si sono verificati in pazienti trattati con inibitori SGLT2 utilizzati per il diabete di tipo 2. Un certo numero di questi casi sono stati atipici, in quanto i pazienti avevano livelli di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati, e alcuni di questi casi si sono verificati durante l'utilizzo *off-label* e in studi clinici in pazienti affetti da diabete di tipo 1.

- Consideri sempre la possibilità di una chetoacidosi diabetica in pazienti che assumono inibitori SGLT2 che presentano sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà nella respirazione, confusione, fatica o sonnolenza insolite.
- Informi i pazienti dei segni e sintomi della chetoacidosi diabetica e consigli loro di cercare immediatamente assistenza medica se manifestano tali segni e sintomi.
- Interrompa il trattamento con gli inibitori SGLT2 immediatamente se la chetoacidosi diabetica è sospetta o confermata, e non riprenda il trattamento a meno che non sia chiaramente identificata e risolta un'altra causa scatenante per la condizione.
- Interrompa temporaneamente il trattamento con inibitori SGLT2 in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche importanti o ospedalizzati per gravi patologie in fase acuta. Il trattamento può essere ripreso una volta che le condizioni del paziente si siano stabilizzate.
- Usi cautela in pazienti con fattori di rischio per la chetoacidosi e informi i pazienti su tali fattori. Questi includono una bassa riserva di cellule che secernono insulina, una repentina riduzione delle dosi di insulina, un'aumentata richiesta di insulina (dovuta a malattia, chirurgia o abuso di alcool) e condizioni che limitano l'assunzione di cibo o che possono portare a grave disidratazione.
- Si ricorda agli operatori sanitari che gli inibitori SGLT2 sono autorizzati solo per il trattamento del diabete di tipo 2.

### **Maggiori informazioni sui medicinali**

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 sono farmaci usati per il trattamento del diabete di tipo 2. Bloccano una proteina nei reni chiamata SGLT2, che riassorbe glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, questi farmaci determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue.

I medicinali a base di inibitori del SGLT2 sono autorizzati in UE con i seguenti nomi commerciali: Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformina), Vokanamet (canagliflozin/metformina) e Xigduo (dapagliflozin/metformina).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione degli inibitori SGLT2 è stata avviata su richiesta della Commissione Europea a giugno 2015 in base all'articolo 20 del Regolamento (EC) n.726/2004.

La revisione è stata condotta dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha emanato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), l'organo competente per le problematiche concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP verrà ora inviata alla Commissione Europea, che adotterà una decisione legalmente vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri con le opportune tempistiche.