



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 16.03.2016  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Wichtige, aktualisierte Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren**

**Invokana 100mg Filmtabletten / 300mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/13/884/001-004 / EU/1/13/884/005-008

Wirksamer Bestandteil: Canagliflozin

**Vokanamet 50mg/850mg Filmtabletten**  
**Volkanamet 50mg/1000mg Filmtabletten**  
**Volkanamet 150mg/850mg Filmtabletten**  
**Volkanamet 150mg/1000mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/14/918/001-003  
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/004-006  
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/007-009  
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/010-012

Wirksamer Bestandteil: Canaglifloxin / Metformin

**Zulassungsinhaber:** Janssen Cilag

**Forxiga 5mg Filmtabletten / Forxiga 10mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/12/795/001-005 / EU/1/12/795/006-010

Wirksamer Bestandteil: Dapaglifloxin

**Xigduo 5mg/850mg Filmtabletten / Xigduo 5mg/1000mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/13/900/001-006 / EU/1/13/900/007-012

Wirksamer Bestandteil: Dapaglifloxin / Metformin

**Zulassungsinhaber:** AstraZeneca

**Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen**

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



**Jardiance 10mg Filmtabletten / Jardiance 25mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/14/930/010-018 / EU/1/14/930/001-009

Wirksamer Bestandteil: Empaglifloxin

**Synjardy 5mg/850mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/15/1003/001-009

**Synjardy 5mg/1000mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/15/1003/010-018

**Synjardy 12,5mg/850mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/15/1003/019-027

**Synjardy 12,5mg/1000mg Filmtabletten**

Zulassungsnummer: EU/1/15/1003/028-036

Wirksamer Bestandteil: Empaglifloxin / Metformin

**Zulassungsinhaber:** Boehringer Ingelheim

Glioflozine sind indiziert zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Nähere Informationen zu den genauen Indikationen entnehmen Sie bitte den entsprechenden Fachinformationen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren erhielten, wurden in seltenen Fällen schwere und manchmal lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Fälle von diabetischer Ketoazidose beobachtet. In einigen dieser Fälle zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel. Ein untypisches Erscheinungsbild der diabetischen Ketoazidose bei Patienten mit Diabetes Typ 2 könnte zu einer Verzögerung der Diagnose und Behandlung führen.

***Zusammenfassung der aktualisierten Hinweise***

- Bei unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starkem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit muss die Gefahr einer diabetischen Ketoazidose in Betracht gezogen werden. Ärzte sollten ihre Patienten über die Zeichen und Symptome einer metabolischen Azidose informieren und sie anweisen, sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie derartige Zeichen und Symptome bei sich bemerken.
- Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren sofort abzusetzen.
- Die Wiederaufnahme der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten, die unter der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zuvor bereits eine DKA entwickelt hatten, wird nicht empfohlen, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger präzipitierender Faktor ermittelt und beseitigt.
- Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.



Die Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise in der Fachinformation und die Informationen für Patienten in der Packungsbeilage werden entsprechend aktualisiert.

### Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und Empfehlungen

Die berichteten Fälle von diabetischer Ketoazidose bei Patienten, die mit SGLT2-Inhibitoren behandelt wurden, zogen mehrheitlich eine Hospitalisierung nach sich. Bislang traten viele dieser Fälle in den ersten beiden Behandlungsmonaten auf. In einigen Fällen waren bei den Patienten unmittelbar vor oder zeitgleich mit dem Auftreten der Ketoazidose Dehydratation, verminderte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme, Infektionen, ein chirurgischer Eingriff, Erbrechen, eine Verminderung der Insulindosis oder die schlechte Kontrolle des Diabetes zu verzeichnen. In mehreren Fällen wurden untypische, nur mäßig erhöhte Glukosewerte oder Glukosewerte unter 14 mmol/l (250 mg/dl) berichtet, während in einem Fall eine Hypoglykämie auftrat. Auch wurden Fälle von Ketoazidose kurz nach Absetzen der SGLT2-Inhibitoren beobachtet.

Der einer mit SGLT2-Inhibitoren assoziierten diabetischen Ketoazidose zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt. Normalerweise entwickelt sich eine diabetische Ketoazidose infolge eines Insulinmangels. Die diabetische Ketoazidose tritt am häufigsten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf und geht gewöhnlich mit einem hohen Blutzuckerspiegel ( $>14$  mmol/l [ $> 250$  mg/dl]) einher. Die oben beschriebenen Fälle betreffen jedoch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und in einigen Fällen war der Blutzuckerspiegel im Gegensatz zum typischen Verlauf der diabetischen Ketoazidose nur mäßig erhöht.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen. Diese Faktoren beinhalten:

- eine geringe Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid, latente Autoimmunerkrankungen bei Erwachsenen oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis),
- Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen,
- schnelle Verringerung der Insulindosis,
- erhöhter Insulinbedarf infolge einer akuten Erkrankung,
- eine Operation,
- Alkoholmissbrauch.

Bei diesen Patienten sind SGLT2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden. Zusätzlich sollten Patienten über die oben genannten Risikofaktoren informiert werden.

Ein erheblicher Anteil der beschriebenen Fälle betraf die Anwendung außerhalb der Zulassung („Off-Label“) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Wir möchten daran erinnern, dass Typ-1-Diabetes keine zugelassene Indikation für SGLT2-Inhibitoren ist. Auf der Grundlage begrenzter klinischer Daten scheinen Ketoazidosen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger aufzutreten.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit SGLT2 Inhibitoren dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.



Bundesamt für Sicherheit  
im Gesundheitswesen



Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 16.3.2016



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

bcunoBhrWstbzlM1PPpPsgfmz  
/WsPtfP2padl5vku1Akn1TIsDI  
Bz1uz/1/Wr1aSffgimaT2SWri2wltno  
IDBzBpnBglwcAo