



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 febbraio 2017

Inibitori SGLT2: informazioni sul rischio potenziale di amputazione delle dita del piede da includere nelle informazioni del prodotto

Ai pazienti diabetici viene ricordata l'importanza della cura preventiva del piede

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta informando sul potenziale aumento del rischio di amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumono gli inibitori SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin, utilizzati per il diabete di tipo 2.

Ai pazienti che assumono questi medicinali si ricorda di effettuare un regolare controllo dei piedi, e di seguire i consigli del proprio medico sulla cura preventiva di routine del piede. I pazienti devono anche informare il medico se notano eventuali ferite o scolorimento, o se i piedi sono molli o doloranti.

La revisione degli inibitori SGLT2 è stata avviata a seguito di un aumento delle amputazioni degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumevano canagliflozin in due studi clinici, CANVAS e CANVAS-R. Gli studi, che sono ancora in corso, coinvolgevano pazienti ad alto rischio di problemi cardiaci, e confrontavano canagliflozin con il placebo (trattamento fittizio).

Tutti i pazienti con diabete (in particolare quelli con diabete scarsamente controllato e con problemi cardiaci e dei vasi sanguigni) sono a più alto rischio di infezione e ulcere (piaghe) che possono portare ad amputazioni. Non è ancora chiaro il meccanismo con cui canagliflozin può aumentare il rischio di amputazione.

Non è stato osservato aumento di amputazioni degli arti inferiori in studi con gli altri medicinali della stessa classe, dapagliflozin e empagliflozin. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sono limitati, e il rischio potrebbe riguardare anche questi medicinali.

Dagli studi in corso con canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin sono attesi ulteriori dati.

Nelle informazioni del prodotto di questi medicinali sarà inclusa un'avvertenza sul potenziale aumento di rischio di amputazione delle dita. Per canagliflozin le informazioni del prodotto includeranno anche l'amputazione degli arti inferiori come effetto indesiderato non comune (che si verifica cioè tra 1 e 10 pazienti su 1.000). I medici possono considerare l'interruzione del trattamento con canagliflozin se i pazienti sviluppano significative complicanze del piede, come infezione della pelle o ulcere.

La revisione degli inibitori SGLT2 è stata effettuata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA. Le raccomandazioni PRAC sono ora state approvate dal Comitato



per i medicinali per uso umano (CHMP), e saranno inviate alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione finale giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- Il medicinale antidiabetico canagliflozin può aumentare il rischio di amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede).
- Il rischio di amputazione degli arti inferiori con canagliflozin potrebbe riguardare anche gli altri medicinali antidiabetici della stessa classe, dapagliflozin e empagliflozin.
- Tutti i pazienti con il diabete sono ad aumentato rischio di infezioni e piaghe che può portare ad amputazioni. Al momento non è noto come canagliflozin possa aumentare il rischio di amputazione delle dita del piede.
- Se sta assumendo medicinali a base di canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin per trattare il diabete di tipo 2, è di particolare importanza che lei controlli regolarmente i piedi, e segua i consigli del medico sulla cura preventiva di routine del piede, insieme a un'adeguata idratazione.
- Informi il medico su eventuali ferite o scolorimento, o se i piedi sono molli o doloranti.
- Se ha domande o dubbi sul trattamento, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Informazioni per gli operatori sanitari

- E' stato osservato in due studi clinici a lungo termine, CANVAS e CANVAS-R, un incremento dell'amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumevano canagliflozin rispetto a quelli trattati con placebo. Negli studi, che sono ancora in corso, sono coinvolti pazienti ad alto rischio cardiovascolare.
- Sebbene non sia stato osservato un incremento delle amputazioni in studi con gli altri inibitori SGLT2, dapagliflozin e empagliflozin, i dati ad oggi disponibili sono limitati e il rischio potrebbe riguardare anche questi medicinali.
- Il meccanismo di base attraverso il quale canagliflozin può aumentare il rischio di amputazione non è stato stabilito, e non sono stati identificati altri fattori di rischio oltre a quelli generali per le amputazioni.
- A titolo di precauzione, i pazienti che assumono un inibitore SGLT2 devono essere informati sull'importanza della cura preventiva di routine del piede.
- Per canagliflozin si deve anche tenere in considerazione di monitorare attentamente i pazienti a più alto rischio di amputazione, e di avvisarli sull'importanza di mantenere una adeguata idratazione.
- Si può considerare l'interruzione del trattamento con canagliflozin nei pazienti in cui si verificano eventi che precedono l'amputazione, come ulcera cutanea degli arti inferiori, infezione, osteomielite o cancrena.

Informazioni sugli studi CANVAS e CANVAS-R

CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) è uno studio a lungo termine in corso, con l'obiettivo di valutare se canagliflozin riduce le malattie cardiovascolari (del cuore e vasi sanguigni). Lo studio confronta gli effetti di canagliflozin rispetto al placebo (trattamento fittizio) insieme alla cura standard, nei pazienti diabetici ad alto rischio di problemi cardiaci. CANVAS è stato autorizzato tra il 2009 e il 2010 nei seguenti paesi dell'UE: Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Germania, Ungheria, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Spagna, Svezia e Regno Unito. A partire da settembre 2016, l'incidenza di amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) nello studio CANVAS era 7 su 1000 pazienti-anno con canagliflozin 100 mg al giorno, e 5 su 1000 pazienti-anno con canagliflozin 300 mg al giorno, rispetto ai 3 su 1000 pazienti-anno con il placebo. (Un paziente-anno è equivalente a 1 paziente che assume il farmaco per 1 anno.) Lo studio ha arruolato circa 4.300 pazienti.

Il CANVAS-R è uno studio in corso con una popolazione simile a CANVAS. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'effetto di canagliflozin rispetto al placebo sulla progressione dell'albuminuria (presenza di albumina nelle urine, che è un segno precoce di malattia renale) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con la terapia standard, ma la cui glicemia non è ben controllata e che sono ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari. CANVAS-R è stato autorizzato nei seguenti paesi europei: Belgio, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Ungheria, Paesi Bassi, Polonia, Spagna, Svezia e Regno Unito.

A partire da settembre 2016, l'incidenza di amputazione degli arti inferiori è stata 8 su 1.000 pazienti-anno con canagliflozin e 4 su 1000 pazienti-anno con il placebo. Lo studio ha arruolato più di 5.800 pazienti.

Le incidenze delle amputazioni degli arti inferiori menzionate sopra sia per CANVAS che CANVAS-R si basano su dati provvisori, e i tassi di incidenza finali dipenderanno dall'analisi dei dati definitivi dello studio.

Maggiori informazioni sul medicinale

Canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin sono medicinali per il trattamento del diabete di tipo 2 appartenenti alla classe degli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio (SGLT2). Essi bloccano una proteina nei reni chiamata SGLT2, che riassorbe il glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, questi medicinali determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue.

I seguenti medicinali contenenti inibitori SGLT2 sono attualmente autorizzati nell'Unione Europea (UE): Ebysect (dapagliflozin/metformina), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformina), Vokanamet (canagliflozin/metformina) e Xigduo (dapagliflozin / metformina).

Maggiori informazioni su questi medicinali possono essere trovati sul portale EMA: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione di canaglifozin è stata avviata su richiesta della Commissione Europea il 15 aprile 2016 sulla base [dell'articolo 20 del Regolamento CE n. 726/2004](#). La revisione è stata estesa il 7 luglio 2016 per includere gli altri medicinali della stessa classe, dapagliflozin ed empagliflozin.

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 poi inviate al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le problematiche concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia.

Il parere del CHMP sarà ora trasmesso alla Commissione Europea, che adotterà una decisione legalmente vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri dell'UE nei tempi dovuti.