

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

2 maggio 2016

**Medicinali a base di canagliflozin - INVOKANA (canagliflozin), VOKANAMET (canagliflozin/metformina) - e rischio di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede).**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Janssen-Cilag International NV desidera informarla su nuove importanti informazioni di sicurezza relative ai medicinali contenenti canagliflozin: INVOKANA (canagliflozin) e VOKANAMET (canagliflozin/metformina).

**Sommario**

- In uno studio clinico con canagliflozin (CANVAS - studio in corso a lungo termine sugli esiti cardiovascolari) è stata riscontrata un'incidenza due volte superiore di casi di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede).
- Il rischio nei gruppi trattati con canagliflozin è risultato 6 per 1.000 anni-paziente, rispetto a 3 per 1.000 anni-paziente in quelli trattati con placebo.
- Questo rischio aumentato è stato osservato indipendentemente da fattori di rischio predisponenti, sebbene il rischio assoluto era maggiore nei pazienti con precedenti amputazioni, presenza di malattia vascolare periferica o di neuropatia. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta.
- Quanto osservato è attualmente oggetto di indagine e il meccanismo alla base di questi eventi non è ancora noto. Tuttavia, la disidratazione e la deplezione di volume potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo di questi eventi.

Agli operatori sanitari si ricorda che nei pazienti trattati con canagliflozin:

- è importante seguire una routinaria cura preventiva del piede come da linee guida standard sul diabete;
- si devono monitorare attentamente i pazienti con fattori di rischio per amputazione, ad esempio pazienti con amputazioni precedenti, con malattia vascolare periferica o neuropatia;
- si deve iniziare il trattamento precoce dei problemi del piede che includono, ma non solo, ulcerazioni, infezioni, nuovo dolore o alterazioni della sensibilità;
- come misura precauzionale, occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con canagliflozin nei pazienti che sviluppano una complicanza significativa, come ulcera cutanea alle estremità degli arti inferiori, osteomielite o cancrena, almeno fino a quando la condizione si è risolta ma comunque continuando a controllare strettamente la situazione;
- monitorare i pazienti per segni e sintomi di perdita di acqua e sali, verificare che l'idratazione sia sufficiente a prevenire la riduzione del volume plasmatico, in accordo con le raccomandazioni delle informazioni sul prodotto. L'uso di diuretici può ulteriormente aggravare la disidratazione.

Gli operatori sanitari dovrebbero anche consigliare i pazienti su:

- l'importanza della routinaria cura preventiva del piede;
- l'importanza di informare l'operatore sanitario se si sviluppano ulcerazioni, alterazione della colorazione, nuovo dolore alle estremità inferiori o alterazioni della sensibilità;
- incoraggiare i pazienti ad idratarsi.

**Contesto della segnalazione di sicurezza**

Lo studio CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, multicentrico a tre bracci e a gruppi paralleli, per valutare la sicurezza, la tollerabilità e il rischio cardiovascolare di canagliflozin in aggiunta ai trattamenti standard rispetto al placebo aggiunto ai trattamenti standard nei soggetti con diabete mellito di tipo 2, con precedente storia o ad alto rischio di malattia cardiovascolare. I

soggetti sono stati assegnati mediante randomizzazione al trattamento con una delle due dosi di canagliflozin (100 mg o 300 mg) o placebo in un rapporto 1: 1: 1. L'arruolamento si è completato con 4.330 soggetti randomizzati. Il tempo medio e mediano di follow-up è di circa 4,5 anni.

Durante il monitoraggio degli eventi avversi gravi in questo studio, si è osservata un'incidenza di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto delle dita del piede) approssimativamente due volte superiore nei gruppi trattati con canagliflozin 100 mg (7/1.000 anni-paziente) e 300 mg (5/1.000 anni-paziente) rispetto al gruppo placebo (3/1.000 anni-paziente) indipendentemente dai fattori di rischio per amputazione al basale.

Lo studio CANVAS-R, uno studio in corso con popolazione simile allo studio CANVAS, ha mostrato uno squilibrio numerico per quanto riguarda gli eventi di amputazione (16 eventi nel gruppo canagliflozin e 12 eventi nel gruppo placebo). L'incidenza annua stimata di amputazioni è di 7 e 5 eventi per 1.000 anni-paziente rispettivamente nei gruppi canagliflozin e placebo, senza una differenza statisticamente significativa.

Non è stata osservata un'aumentata incidenza di amputazione negli altri 12 studi clinici di fase 3/4 conclusi, con un follow-up medio di 0,9 anni (0,6/1.000 anni-paziente nel gruppo canagliflozin e 2/1.000 anni-paziente nei gruppi di controllo).

Quanto osservato è attualmente oggetto di approfondimento da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali. Eventuali nuove raccomandazioni verranno tempestivamente comunicate.

### **Invito alla segnalazione**

La preghiamo di segnalare eventuali reazioni avverse sospette a qualsiasi medicinale attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA con l'utilizzo del seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

### **Comunicazione delle informazioni**

Per qualsiasi ulteriore informazione, non esiti a contattare Janssen-Cilag SpA

Customer Service

numero verde 800 749 749

telefono 02-2510.428

Per informazioni scientifico/cliniche: Direzione Medica – Servizio Documentazione

numero verde 800 749 749

Per segnalazioni di farmacovigilanza

numero verde 800 902 898 (fax)

Cordialmente,

Janssen-Cilag SpA

Il Direttore Medico

Dott.ssa Loredana Bergamini