

Zoug, en mai 2016

**Informations importantes relatives à la sécurité d'Invokana® (canagliflozine) et de Vokanamet® (canagliflozine/metformine):
risque d'amputation des membres inférieurs (principalement des orteils)**

Madame, Monsieur,

En accord avec Swissmedic, Janssen-Cilag AG souhaite vous faire part de nouvelles informations importantes concernant la sécurité des médicaments contenant de la canagliflozine: INVOKANA® (canagliflozine) / VOKANAMET® (canagliflozine / metformine).

Résumé

- Une incidence approximativement deux fois plus élevée d'amputations des membres inférieurs (principalement des orteils) a été observée dans le cadre d'une étude clinique en cours portant sur la canagliflozine (CANVAS, une étude en cours étudiant les résultats cardiovasculaires à long terme).
- Le risque dans les groupes sous canagliflozine était de 6 pour 1000 années-patients contre 3 pour 1000 années-patients avec le placebo.
- Cette augmentation du risque a été observée quels que soient les facteurs de risque prédisposants, bien que le risque absolu ait été plus élevé chez les patients présentant des antécédents d'amputations, une maladie vasculaire périphérique ou une neuropathie. Aucune relation dose-effet n'a été observée.
- Ce problème fait actuellement l'objet d'une évaluation détaillée et le mécanisme sous-jacent à ces événements est encore inconnu pour l'instant. Toutefois, la déshydratation et la déplétion volumique pourraient jouer un rôle dans leur développement.

Chez les patients traités par la canagliflozine, les médecins et professionnels de santé sont priés de noter que:

- les directives standard du traitement du diabète relatives aux soins des pieds préventifs de routine sont particulièrement importantes;
- les patients ayant des facteurs de risque d'amputation, p. ex. les patients présentant des antécédents d'amputations, une maladie vasculaire périphérique préexistante ou une neuropathie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement attentive;
- il convient d'instaurer un traitement précoce des problèmes aux pieds, incluant, sans s'y limiter, ulcérations, infections, nouvelles douleurs ou réactions de sensibilité;
- chez les patients qui développent une complication significative, telle qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une ostéomyélite ou une gangrène, l'arrêt du traitement par la canagliflozine doit, par mesure de précaution, être envisagé, au moins jusqu'à la régression de cette complication, tout en maintenant une vigilance accrue;

- il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes d'une perte d'eau et de sels minéraux, et de veiller à un apport liquidien suffisant afin de prévenir une déplétion volumique, conformément aux recommandations figurant dans l'information professionnelle. L'utilisation de diurétiques pourrait accentuer davantage la déshydratation.

Les médecins et les professionnels de santé doivent:

- informer les patients de l'importance des soins des pieds préventifs de routine;
- insister auprès des patients sur l'importance de signaler à leur médecin traitant le développement d'un ulcère, une décoloration, de nouvelles douleurs ou une réaction de sensibilité au niveau des membres inférieurs;
- encourager régulièrement les patients à toujours bien s'hydrater.

Contexte de ce problème en termes de sécurité

L'étude **CANVAS** (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*) est une étude en cours, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à 3 bras, multicentrique et menée en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et le risque cardiovasculaire de la canagliflozine plus traitement standard par rapport au placebo plus traitement standard chez des personnes atteintes de diabète sucré de type II qui présentent des antécédents ou un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Les patients ont été assignés de manière aléatoire au traitement par 1 ou 2 doses de canagliflozine (100 mg ou 300 mg) ou au placebo apparié, selon un rapport 1:1:1. Le nombre requis de participants à l'étude est atteint avec 4330 sujets randomisés. La durée moyenne et médiane du suivi est d'environ 4,5 ans.

La surveillance des événements indésirables graves dans cette étude a permis l'observation d'une incidence approximativement deux fois plus élevée des amputations des membres inférieurs (principalement des orteils) dans les groupes sous canagliflozine 100 mg (7/1000 années-patients) et 300 mg (5/1000 années-patients) que dans le groupe placebo pour tous les facteurs de risques de base d'amputations.

L'étude CANVAS-R, une étude clinique en cours portant sur une population de patients similaire à celle de l'étude CANVAS, a montré un déséquilibre numérique en termes d'événements d'amputation (16 événements dans le groupe sous canagliflozine et 12 événements dans le groupe placebo). L'incidence annualisée estimée des amputations est respectivement de 7 et 5 événements pour 1000 années-patients d'exposition dans le groupe sous canagliflozine et dans le groupe sous placebo, cette différence n'étant pas statistiquement significative.

Aucune augmentation de l'incidence des amputations n'a été observée dans le cadre de 12 autres études de phase III/IV déjà achevées avec une durée moyenne de suivi de 0,9 an (0,6/1000 années-patients dans les groupes sous canagliflozine et 2/1000 années-patients dans les groupes témoins).

Annnonce d'effets indésirables suspectés

Pour annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI), Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Les EI peuvent être enregistrés et transmis sur le portail de vigilance et d'annonce électronique (*Electronic Vigilance System - EIVIS*). (Vous trouverez toutes les informations nécessaires sur www.swissmedic.ch > Surveillance du marché > Pharmacovigilance >).

Coordonnées

En cas de questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires, veuillez contacter notre département médical (tél. 058 231 34 34).

Avec nos meilleures salutations,

JANSSEN-CILAG AG

Irene Breitmaier
Head Medical Affairs IMID/Diabetes

Dr Alexandra Wirz
Head Regulatory Affairs