

**Renseignements importants en matière d'innocuité concernant
INVOKANA® (canagliflozine) et INVOKAMET® (canagliflozine et
metformine)**

Risque d'amputation d'un membre inférieur



2017/09/06

Destinataires

Professionnels de la santé comprenant les spécialistes en médecine interne, les endocrinologues, les cardiologues, les néphrologues, les généralistes ou les médecins de famille, les professionnels de la santé des services d'urgence, les médecins de soins intensifs, les infirmières spécialisées en diabète et les infirmières à domicile, les éducateurs agréés en diabète et les pharmaciens.

Messages clés

- **Un risque environ deux fois plus élevé, d'amputation chirurgicale d'un membre inférieur (principalement de l'orteil et de la partie centrale du pied, mais aussi de la jambe) a été observé dans deux études cliniques à long terme chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par INVOKANA® et ayant une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.**
- **Il est recommandé aux professionnels de la santé de :**
 - **Tenir compte des facteurs qui dans les antécédents du patient pourraient accroître le risque d'amputation d'un membre inférieur, avant d'instaurer un traitement par INVOKANA® ou INVOKAMET®.**
 - **Surveiller étroitement les patients qui présentent un risque plus élevé d'amputation.**
 - **Conseiller les patients quant à l'importance des soins podologiques préventifs de routine et d'une hydratation adéquate.**
 - **Arrêter le traitement par INVOKANA® ou INVOKAMET® en cas d'apparition d'une complication importante pouvant précéder l'amputation, comme un ulcère cutané, une infection, une ostéomyélite ou une gangrène des membres inférieurs.**
- **Les monographies de produits canadiennes seront mises à jour pour refléter ces renseignements d'innocuité.**

Quel est le problème?

Une incidence accrue d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil et de la partie centrale du pied, mais aussi de la jambe) a été observée dans le cadre de l'analyse intégrée de l'étude *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study* (CANVAS) (0,63 pour 100 années-patients chez les patients traités par la canagliflozine par rapport à 0,34 pour 100 années-patients chez les patients ayant reçu un placebo). Le programme CANVAS était composé de deux essais à long terme, de grande envergure, CANVAS et CANVAS-R, randomisés et contrôlés par placebo, visant à évaluer les résultats cardiovasculaires à long terme chez 10 042 patients atteints de diabète de type 2 ayant une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire qui avaient été traités par la canagliflozine¹.

Produits visés

Nom commercial	Ingrédients médicinaux	Fabricant
INVOKANA®	canagliflozine	Janssen Inc.
INVOKAMET®	canagliflozine et metformine	Janssen Inc.

Contexte

La canagliflozine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et indiqués comme antihyperglycémiant oraux pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2.

L'augmentation du risque d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil et de la partie centrale du pied, mais aussi de la jambe) est survenue parfois dès les 26 premières semaines de traitement dans les études cliniques à long terme, CANVAS et CANVAS-R, chez les patients prenant INVOKANA®. Les patients des études CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une période moyenne de 5,7 et 2,1 années respectivement.

Ce risque accru était indépendant des facteurs de risque prédisposants, bien que le risque absolu soit plus élevé chez les patients présentant des antécédents d'amputation, une maladie vasculaire périphérique ou une neuropathie pré-existante. Aucun effet dose-réponse n'a été observé.

Les infections des membres inférieurs, les ulcères du pied diabétique, la maladie artérielle périphérique, et la gangrène, étaient les événements médicaux les plus fréquents associés à la nécessité d'amputer dans les deux groupes de traitement.

Une incidence plus élevée d'amputation n'a pas été observée dans 12 autres essais cliniques terminés de phase III ou IV, qui comprenaient une population diabétique générale de 8 114 patients (dont la majorité ne présentait pas de maladie cardiovasculaire établie) avec une exposition moyenne de 0,9 année.

Information à l'intention des consommateurs

La canagliflozine est un médicament utilisé pour traiter le diabète de type 2. Elle empêche les reins de recirculer le sucre dans le sang. Le sucre est alors excrété dans l'urine. Une augmentation des amputations chirurgicales de l'orteil et de la partie centrale du pied a été observée dans une étude clinique à long terme, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de maladie cardiaque.

Il faut conseiller aux patients prenant INVOKANA® ou INVOKAMET® de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé en cas de nouvelle douleur ou sensibilité, de plaies, d'ulcères, ou d'infections affectant la jambe ou le pied. Les patients et les professionnels de la santé doivent aussi surveiller les signes de mauvaise circulation : peau froide, bleuâtre, et faible croissance des cheveux et des ongles des orteils. Il est recommandé aux patients de prendre soin de leurs pieds et d'avoir une hydratation adéquate.

Pour de plus amples renseignements, les consommateurs doivent communiquer avec leur professionnel de la santé.

Information à l'intention des professionnels de la santé

Nous rappelons aux professionnels de la santé de respecter les lignes directrices de pratique clinique établies chez les patients atteints de diabète et traités par la canagliflozine :

- Tenir compte des facteurs qui dans les antécédents du patient pourraient accroître le risque d'amputation.
- Surveiller étroitement les patients qui présentent des facteurs de risque d'amputation (p. ex. antécédents d'amputation, maladie vasculaire périphérique ou neuropathie).
- Conseiller les patients quant à l'importance des soins podologiques préventifs de routine, d'une hydratation adéquate, et les informer sur les signes et symptômes d'une déplétion volémique.
- Surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme de déplétion volémique et s'assurer que l'hydratation est suffisante pour la prévenir conformément aux recommandations indiquées dans les renseignements sur le produit. L'utilisation de diurétiques pourrait également accélérer la déshydratation.
- Conseiller aux patients d'informer leur professionnel de la santé en cas d'apparition de plaies, d'ulcérations, de décoloration, d'infection, de nouvelle douleur ou sensibilité des membres inférieurs.
- Instaurer un traitement rapide pour tout problème relatif aux pieds, y compris sans s'y limiter, ulcération, infection, nouvelle douleur ou sensibilité.
- Arrêter le traitement par la canagliflozine en cas d'apparition d'une complication importante pouvant précéder l'amputation, comme un ulcère cutané, une infection, une ostéomyélite ou une gangrène des membres inférieurs.

Mesures prises par Santé Canada

En octobre 2016, les monographies de produit d'INVOKANA® et d'INVOKAMET® ont été mises à jour afin d'inclure des renseignements concernant le risque d'amputation des membres inférieurs dans la section des effets indésirables et dans les renseignements destinés aux consommateurs, d'après les résultats provisoires de l'étude CANVAS. Santé Canada collabore actuellement avec le fabricant pour mettre à jour les monographies de produit canadiennes afin de refléter ces renseignements d'innocuité selon les résultats finaux des essais cliniques CANVAS. Santé Canada communique également ces renseignements d'innocuité importants à la population canadienne par l'entremise de la base de données des rappels et des avis de sécurité sur le site Web Canadiens en santé. Cette communication sera aussi distribuée par l'intermédiaire du système de notification par courriel MedEffet^{MC}.

Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La gestion des effets secondaires liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Tout événement indésirable ou tout autre effet secondaire grave ou imprévu observé avec INVOKANA® ou INVOKAMET® doit être signalé au fabricant, Janssen Inc., ou à Santé Canada.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
Tél. : 1-866-825-7122
www.janssen.com/canada/fr

Pour corriger votre adresse d'envoi ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Janssen Inc.

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Composez sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet^{MC} Canada sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Veillez agréer l'assurance de notre considération distinguée.

Original signé par

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CL' followed by a long horizontal stroke.

Cathy Lau, Ph. D.
Vice-présidente, Affaires réglementaires et Gestion de la qualité
Janssen Inc.

Références

¹ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* [Publication électronique avant impression] 2017. Publié le 12 juin. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

Les logos de Janssen, d'INVOKANA[®] et d'INVOKAMET[®] sont des marques de commerce utilisées sous licence par Janssen Inc.