

29.4.2016

DK DHPC 02/2016

Direkte meddelelse til Sundhedsfaglig Personale

Canagliflozin-holdige lægemidler, Invokana (canagliflozin), Vokanamet (canagliflozin/metformin), og risikoen for amputation af underekstremiteter (primært tæerne).

Til sundhedspersonalet

Janssen-Cilag International N.V. ønsker i samråd med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen at informere dig om nye vigtige sikkerhedsoplysninger i forbindelse med de canagliflozin-holdige lægemidler Invokana (canagliflozin) og Vokanamet (canagliflozin/metformin).

Resumé

- Der er set en dobbelt så høj forekomst af amputation af underekstremiteter (primært tæerne) i et klinisk forsøg med canagliflozin (CANVAS, et igangværende forsøg om kardiovaskulært udfald).
- Risikoen i canagliflozin-grupperne var 6 pr. 1000 patientår, sammenlignet med 3 pr. 1000 patientår med placebo.
- Denne forøgede risiko blev observeret uafhængigt af prædisponerende risikofaktorer, selvom den absolutte risiko var højere hos patienter med tidligere amputationer, eksisterende perifer vaskulær sygdom eller neuropati. Der blev ikke observeret dosisrespons.
- Problemet er i øjeblikket ved at blive undersøgt, og den mulige mekanisme bag hændelserne er endnu ukendt. Dehydrering og volumendepletering kan dog spille en rolle i udviklingen.

Sundhedspersonale mindes om følgende for patienter i behandling med canagliflozin:

- Standardvejledning for rutinemæssig forebyggende fodpleje ved behandling af diabetes er vigtig.
- Patienter med risikofaktorer for amputationshændelser, f.eks. patienter med tidligere amputationer, eksisterende perifer vaskulær sygdom eller neuropati, skal monitoreres omhyggeligt.
- Der bør iværksættes tidlig behandling af fodproblemer, herunder, men ikke begrænset til, sårdannelse, infektion eller nyopståede smerter eller ømhed.
- Det skal som en forsigtighedsforanstaltning overvejes at standse behandling med canagliflozin hos patienter, der udvikler en betydelig komplikation, som for eksempel hudsår på en underekstremitet, osteomyelitis eller gangræn, i

det mindste indtil komplikationen er løst og under forudsætning af øget opmærksomhed.

- Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på tab af væske og salt i kroppen, idet der sikres en tilstrækkelig hydrering til forebyggelse af volumendepletering i overensstemmelse med anbefalingerne i produkt-informationen. Brug af diuretika kan yderligere forværre dehydrering.

Sundhedspersonale bør rådgive patienterne om følgende:

- Vigtigheden af rutinemæssig forebyggende fodpleje.
- Vigtigheden af at give lægen eller sygeplejersken besked, hvis patienten udvikler sårdannelse, misfarvning eller nyopståede smerter eller ømhed i en underekstremitet.
- Vigtigheden af at indtage rigelig væske.

Baggrund for sikkerhedsrisikoen

CANVAS-forsøget (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) er et igangværende randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret multicenter-parallelgruppestudie med 3 arme, som undersøger sikkerhed, tolerabilitet og kardiovaskulær risiko ved canagliflozin plus standardpleje sammenlignet med placebo hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som enten har kardiovaskulær sygdom i anamnesen eller en højere risiko for dette. Patienterne blev tilfældigt tildelt til behandling med 1 af 2 doser canagliflozin (100 mg eller 300 mg) eller matchende placebo i et 1:1:1-forhold. Studiet er fuldt rekrutteret med 4.330 randomiserede patienter. Middelværdi og median for opfølgningstid er ca. 4,5 år.

Ved monitorering af alvorlige bivirkninger i dette studie er det blevet observeret, at der er en ca. dobbelt så høj forekomst af amputation af underekstremiteter (primært tæerne) i grupperne med behandling med canagliflozin [100 mg (7/1000 patientår) og 300 mg (5/1000 patientår)] kontra placebo (3/1000 patientår) på tværs af alle risikofaktorer ved *baseline* for amputationer. CANVAS-R-studiet, et igangværende studie af udfald med en lignende population som i CANVAS, viste et numerisk misforhold vedrørende amputationshændelser (16 hændelser i canagliflozin-gruppen og 12 hændelser i placebogruppen). Den estimerede årlige forekomst af amputationer er hhv. 7 og 5 hændelser pr. 1000 patientårs eksponering i canagliflozin- og placebogrunderne, uden statistisk signifikant forskel.

Der blev ikke observeret en højere forekomst af amputation på tværs af 12 andre fuldførte kliniske fase 3/4-forsøg, med en gennemsnitlig opfølgning på 0,9 år (0,6/1000 patientår i canagliflozingrupper og 2/1000 patientår i kontrolgrupper).

Problemet undersøges i øjeblikket af Det Europæiske Lægemiddelagentur. Nye anbefalinger vil blive fremsendt hurtigst muligt.

Indberetning

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør en løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundheds-personale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S. Websted:
www.meldenbivirkning.dk. E-mail: dkma@dkma.dk

Kontaktpersoner hos Janssen

Hvis I har spørgsmål, er I velkomne til at kontakte Janssens kundecenter MICS (Medical Information and Customer Service). E-mail: jacdk@its.jnj.com eller telefon 4594 8282 (omstillingen; bed om at tale med "medicinsk information").
Sms: 6099 4980 9010.

Med venlig hilsen,
JANSSEN-CILAG A/S



Kristina Sandström
Nordic Medical Affairs Director