

## INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD – PACIENTES Y CUIDADORES

### DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA

Bogotá, 13 de junio de 2016

#### **CANAGLIFOZINA:**

Con base en la información allegada al Invima por parte del titular del registro sanitario y las recomendaciones publicadas por parte de la Food and Drug Administration (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) con respecto al posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores asociado al uso de medicamentos que contienen canaglifozina, el Invima informa a los profesionales de la salud, pacientes y cuidadores:

- La canaglifozina se comercializa como único ingrediente activo bajo el nombre Invokana y también en combinación con metformina bajo el nombre Vokanamet, los cuales son usados junto con la dieta y el ejercicio para disminuir el nivel de azúcar en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- Resultados provisionales de seguridad de un ensayo clínico en curso encontró un aumento de la frecuencia de amputación de miembros inferiores que afecta principalmente a los dedos de los pies, en los pacientes tratados con el canaglifozina.
- El asunto está actualmente bajo investigación por parte del titular y se está llevando a cabo una evaluación para caracterizar adecuadamente esta señal de seguridad.
- A la fecha el Invima no ha recibido reportes de eventos adversos asociados a amputación de miembros inferiores asociados al uso de canaglifozina.

## **CANVAS (CANagliflozin cardioVAScular Assessment Study/ Estudio de evaluación cardiovascular con Canaglifozina)**

Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y riesgo cardiovascular con canagliflozina en adultos diabéticos tipo 2 con control glucémico inadecuado y riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares.

En este ensayo fueron aleatorizados en una proporción 1:1 un total de 4.330 pacientes a 3 brazos de tratamiento: canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo.

Al realizar la monitorización a nivel mundial de los eventos adversos graves del ensayo CANVAS se observó lo siguiente:

- Un aumento de la incidencia de amputación no traumática de miembros inferiores en los grupos con canagliflozina 100 mg (3,3%) y 300 mg (2,4%) frente al grupo placebo (1,3%), con un seguimiento de aproximadamente 4,5 años.
- La localización de las amputaciones fue similar en los tres grupos de tratamiento, igualmente son concordantes con las que caracterizan a los pacientes con diabetes mellitus, los dedos de los pies fueron los más frecuentemente afectados.
- El aumento de riesgo de amputación de miembros inferiores se ha observado independientemente de la existencia o no de factores de riesgo predisponentes.
- El hecho de que la dosis más alta de canagliflozina se encuentre relacionada con un menor número de amputaciones sugiere que este efecto no es dosis dependiente.
- Hasta el momento se desconoce el mecanismo causal de estos eventos, sin embargo, se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su desarrollo.

No se ha observado mayor incidencia de amputación en otros 12 ensayos clínicos de Fase 3 y 4 completados como parte del programa de desarrollo del producto y en los que participan un total de 5.200 individuos tratados con canagliflozina frente a 2.800 tratados con un comparador.

En Colombia durante el desarrollo de los ensayos clínicos relacionados con canagliflozina, se han presentado eventos adversos como infección del tracto urinario e hipoglicemia y no se han reportado casos de amputación; no obstante se ha reforzado la vigilancia solicitando a los centros de investigación donde se desarrollan los protocolos, informar oportunamente sobre la presentación de nuevos eventos.

Es conocido que las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores constituyen una de las complicaciones propias de la diabetes mellitus. Sin embargo, tras haberse detectado en un ensayo clínico actualmente en marcha (CANVAS), una incidencia dos veces superior de tales eventos, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima recomienda tomar las siguientes medidas, con el fin de minimizar los riesgos asociados al consumo de este producto:

### **MEDIDAS PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD**

- Recuerde informar a su paciente la importancia del cuidado del pie destacando el cuidado preventivo y rutinario del mismo.
- En los pacientes con factores de riesgo para eventos de amputación, por ejemplo pacientes con amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía existente, deben evaluarse estrictamente el riesgo/beneficio del manejo con este principio activo.
- Se recomienda el inicio temprano del tratamiento a problemas en el pie, el cual no debe limitarse a ulceración, infección, nuevo dolor o cambios en la sensibilidad.
- Como medida de precaución se debe considerar la suspensión del tratamiento con canaglifozina en pacientes que desarrollan complicaciones significativas, como una úlcera cutánea de extremidad inferior, osteomielitis, gangrena por lo menos hasta que la condición sea resuelta.
- Monitorear en los pacientes la presencia de signos y síntomas de depleción de volumen y asegurar que la hidratación es suficiente. El uso de diuréticos puede aumentar el riesgo de deshidratación.
- Se solicita a los Centros de Investigación, investigadores y comités de ética donde se desarrollan protocolos asociados a la canaglifozina informar oportunamente, sobre la presentación de nuevos eventos.
- Reportar los eventos adversos asociados al consumo de estos productos, al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Invima utilizando el siguiente enlace:

<http://farmacoweb.invima.gov.co:8282/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>

## MEDIDAS PARA LA COMUNIDAD EN GENERAL

- El paciente no debe suspender ni cambiar el medicamento sin antes consultar con su médico tratante, pues la suspensión inadecuada del manejo medico puede generar complicaciones en su enfermedad de base.
- Los pacientes que toman canaglifozina deben notificar a su profesional de la salud de inmediato si notan cualquier nuevo dolor, cambios en la sensibilidad, llagas, úlceras, infecciones o cambios de color en sus piernas o pies.
- Los pacientes que toman Canaglifozina deben tener cuidado rutinario de los pies para evitar cortes o llagas y en caso de presentarse tratarlos con prontitud con el fin de prevenir complicaciones.
- Reportar los eventos adversos asociados a medicamentos que contienen como principio activo canaglifozina al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través de la página web del Invima en “Servicios de Información al Ciudadano” – “Denuncias, Quejas y Reclamos” – “Quejas y Reclamos” – “Radicar Trámite” – “Quejas y Reclamos” o mediante el enlace:

[http://www.sivicos.gov.co:8080/pqr\\_web/corresp/radicar\\_queja.htm](http://www.sivicos.gov.co:8080/pqr_web/corresp/radicar_queja.htm)

- Al correo [invimafv@invima.gov.co](mailto:invimafv@invima.gov.co) utilizando el formato de reporte FOREAM que se puede descargar de:

[https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=753:reporte-de-reacciones-adversas&catid=191:farmacovigilancia&Itemid=335)

- O inscribiéndose a través de la plataforma de reporte en línea.

Seguimos evaluando este problema de seguridad y se actualizará al público cuando tengamos más información.

---

### Referencias Bibliográficas consultadas:

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Canagliflozin/human\\_referral\\_prac\\_000059.jsp&mid=W0b01ac05805c516fhttp://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_10-canaglifozina.htm](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Canagliflozin/human_referral_prac_000059.jsp&mid=W0b01ac05805c516fhttp://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canaglifozina.htm)
3. [https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/572cb07440f0b60374000002/FINAL\\_DHPC-canagliflozin\\_metformin-lower\\_limb\\_amputations-Signed\\_21Apr16.pdf](https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/572cb07440f0b60374000002/FINAL_DHPC-canagliflozin_metformin-lower_limb_amputations-Signed_21Apr16.pdf)