

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Beerse, 2 mei 2016
Ons kenmerk: PHBE/CAN/0416/0001

Betreft: **Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**
Canagliflozine-bevattende geneesmiddelen Invokana® (canagliflozine),
Vokanamet® (canagliflozine, metformine) en het risico van amputaties
van de onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen)

Geachte Dokter,

In overleg met het Europese geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) wil Janssen-Cilag International NV u informeren over nieuwe belangrijke veiligheidsinformatie die gerelateerd is aan de canagliflozine-bevattende geneesmiddelen: **Invokana** (canagliflozine)/**Vokanamet** (canagliflozine/metformine).

Samenvatting

- Er is een tweevoudig verhoogde incidentie van amputaties van de onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen) waargenomen in een klinische studie met canagliflozine (CANVAS, een nog lopende lange termijn studie naar de cardiovasculaire effecten).
- Het risico was 6 per 1.000 patiëntjaren in de canagliflozine-groepen, tegenover 3 per 1.000 patiëntjaren in de placebo-groep.
- Dit verhoogde risico werd waargenomen onafhankelijk van predisponerende risicofactoren, hoewel het absolute risico hoger was bij patiënten die eerder een amputatie hadden gehad, bij patiënten met bestaande perifere vaataandoeningen en bij patiënten met neuropathie. Er werd geen dosis-responsrelatie waargenomen.
- Deze bevinding wordt momenteel nader onderzocht. Het mechanisme dat aan de oorsprong zou kunnen liggen van deze voorvallen is nog onbekend. Dehydratatie en volumedepletie kunnen echter mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling ervan.

Zorgverleners worden eraan herinnerd dat bij patiënten die met canagliflozine worden behandeld:

- de standaardrichtlijnen voor de behandeling van diabetes voor de routinematige preventieve voetzorg belangrijk zijn;
- patiënten met risicofactoren voor amputatie, bijvoorbeeld patiënten die eerdere amputaties hebben ondergaan, patiënten met bestaande perifere vaataandoeningen of met neuropathie, nauwlettend gemonitord dienen te worden;

- een vroegtijdige behandeling voor voetproblemen, waaronder - maar niet uitsluitend - ulceratie, infectie, nieuw ontstane pijn of gevoeligheid, dient te worden gestart;
- als voorzorgsmaatregel overwogen dient te worden om de behandeling met canagliflozine te stoppen bij patiënten bij wie zich een belangrijke complicatie ontwikkelt, zoals een huidzweer aan de onderste ledematen, osteomyelitis of gangreen, ten minste totdat de aandoening is verdwenen en op voorwaarde dat men meer alert is;
- gemonitord dient te worden op tekenen en symptomen van verlies van lichaamsvoeistof en zout en gezorgd dient te worden voor voldoende hydratatie om volumedepletie te voorkomen, overeenkomstig de aanbevelingen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Het gebruik van diuretica kan dehydratie verder verergeren.

Zorgverleners dienen patiënten ook te adviseren met betrekking tot:

- het belang van routinematige preventieve voetverzorging;
- het belang van patiënten om hun zorgverlener te informeren als ze een zweer, verkleuring of nieuw ontstane pijn of gevoeligheid aan hun onderste ledematen ontwikkelen;
- hoe ze goed gehydrateerd kunnen blijven.

Achtergrond van het veiligheidsprobleem

De **CANVAS**-studie (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) is een nog lopende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, drie-armige multicenterstudie met parallelle groepen om de veiligheid, de verdraagbaarheid en het cardiovasculaire risico met canagliflozine plus standaardzorg te onderzoeken in vergelijking met placebo plus standaardzorg bij personen met diabetes mellitus type 2, die ofwel een voorgeschiedenis van ofwel een hoog risico op een cardiovasculaire aandoening hebben. Personen werden gerandomiseerd naar een behandeling met één van de twee doses canagliflozine (100 mg of 300 mg) of een overeenkomstige placebo, in een verhouding 1:1:1. Met 4.330 gerandomiseerde personen is de inclusie voltooid. De gemiddelde en de mediane *follow-up* tijd zijn ongeveer 4,5 jaar.

Bij de *monitoring* van ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*, SAE's) is een ongeveer tweemaal zo hoge incidentie van amputaties van de onderste ledematen (hoofdzakelijk van de teen) waargenomen in de groepen behandeld met 100 mg canagliflozine (7/1000 patiëntjaren) en 300 mg canagliflozine (5/1000 patiëntjaren) versus placebo (3/1000 patiëntjaren), ongeacht de risicofactoren voor amputaties bij het begin van de studie.

De CANVAS-R-studie, een nog lopende *outcome study* met een vergelijkbare populatie als de CANVAS, toonde een numerieke disbalans met betrekking tot amputatievoorvallen (16 voorvallen in de canagliflozine-groep en 12 voorvallen in de placebogroep). De geschatte incidentie van amputaties op jaarbasis is respectievelijk 7 voorvallen per 1000 patiëntjaren blootstelling in de canagliflozine-groep en 5 voorvallen per 1000 patiëntjaren blootstelling in de placebogroep, zonder statistisch significant verschil.

In de 12 andere voltooide klinische studies van fase III of IV, met een gemiddelde *follow-up* van 0,9 jaar, werd geen hogere incidentie van amputaties waargenomen. Hierbij was de incidentie 0,6/1000 patiëntjaren in de canagliflozine-groepen en 2/1000 patiëntjaren in de controlegroepen.

Deze bevindingen worden momenteel onderzocht door de European Medicines Agency (EMA). Zodra er een nieuw advies is, zult u daar onmiddellijk bericht over ontvangen.

Melden van bijwerkingen

Gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd vermoede bijwerkingen gerelateerd aan deze geneesmiddelen te blijven melden in overeenstemming met het nationale spontane meldingsstelsel.

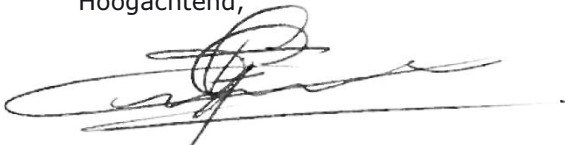
De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen op basis van canagliflozine Invokana (canagliflozine)/ Vokanamet (canagliflozine, metformine) te melden aan de afdeling Vigilantie van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per e-mail naar: adversedrugreactions@fagg.be .

Bijwerkingen kunnen ook aan het Janssen Customer Service Center gemeld worden via 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u nog vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Invokana of Vokanamet, kunt u contact opnemen met ons Customer Service Center, rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Hoogachtend,



Dr. Gerald Panday
Medical Director BeNeLux