

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

CANAGLIFLOZINA: POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES

Fecha de publicación: 3 de mayo de 2016

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV) 10/2016

En un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el grupo de pacientes tratados con canagliflozina. La evaluación de este riesgo sigue en curso.

Mientras tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- *Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.*
- *Como medida de precaución, considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.*

Canagliflozina es un medicamento antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Actualmente se comercializa bajo los nombres comerciales de ▼ [Invokana®](#) (canagliflozina) y ▼ [Vokanamet®](#) (canagliflozina / metformina).

Es conocido que las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (MMII) 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, se ha considerado necesario llevar a cabo una evaluación a nivel europeo para caracterizar adecuadamente esta señal de seguridad.

El ensayo CANVAS (CANagliflozin cardioVAScular Assessment Study/ Estudio de evaluación cardiovascular con Canagliflozina) 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 1:1:1 un total de 4.330 pacientes a 3 brazos de tratamiento: canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo.

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

- Un aumento de la incidencia de amputación no traumática de MMII en los grupos con canagliflozina 100 mg y 300 mg (3.3% y 2.4%) frente al grupo placebo (1.3%). Con una duración media de seguimiento de aproximadamente 4,5 años, la incidencia anual de amputación de MMII fue de 7,3, 5,4 y 3 eventos por 1000 pacientes-año para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente.
- La localización de las amputaciones fue similar en los tres grupos de tratamiento al tiempo que concordantes con las que caracterizan a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los dedos de los pies fueron los más frecuentemente afectados.
- El aumento de riesgo de amputación de MMII 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.

Tras el análisis de los datos procedentes de otro estudio también actualmente en curso (CANVAS-R) se ha estimado, con una exposición aproximada de 0.75 años, una incidencia anual de amputación de 7 y 5,3 eventos por 1000 pacientes-año en los grupos de canagliflozina o placebo respectivamente. El CANVAS-R está siendo llevado a cabo sobre 5.813 pacientes con características similares al ensayo CANVAS.

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

En base a esta información y mientras se finaliza la evaluación en marcha, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece, respecto a los pacientes en tratamiento con canagliflozina las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- **Vigilar a todos los pacientes al objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales. Se vigilará que el estado de hidratación sea el adecuado en todo momento en línea con las recomendaciones de la ficha técnica del medicamento. El uso de diuréticos podría agravar el estado de deshidratación.**



- **Asimismo, deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.**
- **Iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceraciones, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros.**
- **Como medida de precaución, se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los miembros inferiores, como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrena; al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.**
- **Recordar a los pacientes la necesidad de:**
 - **Seguir las pautas estándar para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético y mantener una buena hidratación general.**
 - **Informar a su médico si desarrollan úlceras, decoloración de la piel, dolor de nueva aparición o sensibilidad en extremidades inferiores.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará sobre las conclusiones de la evaluación actualmente en marcha sobre este asunto.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es