

## CANAGLIFLOZIN E AMPUTAZIONI: **ALERT?**

**Responsabile Editoriale**  
Renato Cozzi

Canagliflozin è un inibitore della proteina renale SGLT2 (cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2), che riassorbe glucosio dalle urine nel sangue quando questo viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione di SGLT2, canagliflozin causa una maggiore escrezione urinaria di glucosio, riducendo così i livelli glicemici. Altri inibitori di SGLT2 sono dapagliflozin ed empagliflozin.

Canagliflozin è il principio attivo presente in due medicinali autorizzati con procedura centralizzata, Invokana e Vokanamet (questo contiene anche metformina), autorizzati nell'Unione Europea rispettivamente nel 2013 e 2014.

Nel 2016 l'European Medicines Agency (EMA) ha avviato una revisione su canagliflozin dopo che in uno studio clinico ancora in corso, il CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*) è stato riscontrato un aumento delle amputazioni, soprattutto delle dita dei piedi. Nello studio si sono verificati casi di amputazione sia nel gruppo trattato con canagliflozin che nel gruppo trattato con *placebo*, mettendo in dubbio la reale responsabilità del farmaco nel causare tale evento avverso.

CANVAS è uno studio a lungo termine, in cui sono stati arruolati 4300 pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare (CV), seguiti per una media di 4.5 anni, con l'obiettivo di valutare se il farmaco riduca le patologie CV rispetto al *placebo*. CANVAS è stato autorizzato tra il 2009 e il 2010 nei seguenti Paesi europei: Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Francia, Germania, Lussemburgo, Norvegia, Olanda, Polonia, Regno Unito, Spagna, Svezia e Ungheria. L'incidenza di amputazione delle dita dei piedi nello studio è attualmente di 7/1.000 pazienti-anno con canagliflozin 100 mg/die e 5/1.000 pazienti-anno con canagliflozin 300 mg/die, rispetto a 3/1.000 pazienti-anno con *placebo*. Un paziente-anno è equivalente a 1 paziente che assume il medicinale per un anno.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha richiesto maggiori informazioni alla società produttrice, per valutare se canagliflozin fosse causa di un aumento di amputazioni delle dita dei piedi e se fossero necessarie modifiche nella modalità di utilizzo di questo medicinale nell'Unione Europea.

Vi è da considerare che nessun aumento di tali amputazioni è stato osservato con canagliflozin in altri 12 studi clinici completati. Il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati per CANVAS e CANVAS-R aveva raccomandato, quindi, che gli studi proseguissero.

In data 10 febbraio 2017, il PRAC dell'EMA ha reiterato l'avvertimento circa l'aumento dei casi di **amputazione delle dita dei piedi in diabetici in trattamento con canagliflozin** rispetto a gruppi trattati con *placebo*. La possibilità che possa verificarsi tale evento avverso viene classificata come "non comune", intendendo che potrebbe riguardare da 1 a 10 pazienti ogni 1000 trattati col farmaco.

La raccomandazione del PRAC verrà inviata, quindi, al Comitato per i medicinali per uso umano, affinché EMA esprima il suo parere finale.

### Bibliografia

1. European Medicines Agency. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. [EMA/76661/2017](http://ema.europa.eu/ema/press/news/ema-press-news-2017-02-10-prac-concludes-that-diabetes-medicine-canagliflozin-may-contribute-to-risk-of-toe-amputation).



**Agostino Specchio** ([agostinospecchio@libero.it](mailto:agostinospecchio@libero.it)) & Commissione Farmaci AME  
Agostino Paoletta (Coordinatore) ([scandiffio@libero.it](mailto:scandiffio@libero.it))

Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Vincenzo Novizio, Barbara Pirali,