

**Renseignements importants en matière d'innocuité concernant  
les inhibiteurs du SGLT2  
[INVOKANA<sup>®</sup> (canagliflozine), FORXIGA<sup>®</sup> (dapagliflozine), XIGDUO<sup>®</sup>  
(dapagliflozine/metformine), JARDIANCE<sup>MC</sup> (empagliflozine)] et le risque  
d'acidocétose diabétique**



2016/05/16

### **Destinataires**

Professionnels de la santé comprenant les spécialistes en médecine interne, les endocrinologues, les cardiologues, les néphrologues, les généralistes ou les médecins de famille, les professionnels de la santé des services d'urgence, les médecins de soins intensifs, les éducateurs agréés en diabète et les pharmaciens.

### **Messages clés**

- **Des cas graves d'acidocétose diabétique, menaçant parfois le pronostic vital et dans certains cas mortels ont été signalés chez des patients recevant un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) pour traiter le diabète de type 1 ou de type 2.**
- **Dans un certain nombre de ces cas, la maladie se présentait de manière atypique, les taux de glucose sanguin n'étant que modérément élevés.**
- **Les inhibiteurs du SGLT2 NE sont PAS indiqués pour le traitement du diabète de type 1 et ne doivent pas être utilisés dans le diabète de type 1.**
- **Il est recommandé :**
  - **d'arrêter immédiatement le traitement par un inhibiteur du SGLT2 si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée.**
  - **de ne pas utiliser d'inhibiteur du SGLT2 chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.**
  - **dans les situations cliniques prédisposant à l'acidocétose (p. ex. interventions chirurgicales majeures, infections graves et maladies aiguës graves), d'envisager l'arrêt temporaire du traitement par un inhibiteur du SGLT2.**
  - **d'informer les patients des signes et symptômes de l'acidocétose diabétique et de leur conseiller d'obtenir immédiatement des soins médicaux si ces symptômes se présentent.**
  - **de faire preuve de prudence avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur du SGLT2 chez les patients ayant des facteurs de risque d'acidocétose diabétique.**
- **Les monographies canadiennes de ces produits seront mises à jour pour refléter ces renseignements d'innocuité.**

## Quel est le problème?

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2, au cours d'essais cliniques et après commercialisation de ces produits.

Dans un certain nombre de ces cas, la maladie se présentait de manière atypique, les taux de glucose sanguin n'étant que modérément élevés. Cette présentation atypique de l'acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète pourrait entraîner des retards de diagnostic et de traitement.

## Produits visés

| Nom commercial          | Ingrédients médicinaux       | Fabricant                          |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| INVOKANA <sup>®</sup>   | canagliflozine               | Janssen Inc.                       |
| FORXIGA <sup>®</sup>    | dapagliflozine               | AstraZeneca Canada Inc.            |
| XIGDUO <sup>®</sup>     | dapagliflozine et metformine | AstraZeneca Canada Inc.            |
| JARDIANCE <sup>MC</sup> | empagliflozine               | Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée |

## Contexte

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) appartiennent à une classe de médicaments indiqués comme antihyperglycémifiants oraux pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2.

Le mécanisme sous-jacent de l'acidocétose diabétique associée à la prise d'inhibiteurs du SGLT2 n'est pas clairement établi. L'acidocétose diabétique se développe généralement lorsque les taux d'insuline sont trop faibles pour empêcher l'accumulation des cétoacides. L'acidocétose diabétique survient le plus souvent chez les patients atteints de diabète de type 1 et est généralement accompagnée de taux de glucose sanguin élevés (> 14 mmol/l). Toutefois, les cas mentionnés ci-dessus concernaient également des patients atteints de diabète de type 2 et dans un certain nombre de ces cas, les taux de glucose sanguin n'étaient que légèrement élevés, à la différence des cas typiques d'acidocétose diabétique.

La majorité des patients décrits dans les cas signalés ci-dessus ont dû être hospitalisés. Jusqu'à présent, nombre de ces cas se sont produits dans les 2 premiers mois de traitement. Dans beaucoup de cas, juste avant l'apparition de l'acidocétose ou de façon simultanée, les patients ont connu les situations suivantes : une déshydratation, un faible apport alimentaire, une perte de poids, une infection, une chirurgie, des vomissements, une diminution de la dose d'insuline ou une maîtrise inadéquate du diabète.

Une proportion importante de ces cas se rapportait à l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 chez des patients atteints de diabète de type 1. Les inhibiteurs du SGLT2 **NE** sont **PAS** indiqués pour le traitement du diabète de type 1.

## Information à l'intention des consommateurs

L'acidocétose diabétique est une complication grave du diabète causée par des taux

d'insuline faibles. De rares cas de cette affection, y compris des cas menaçant la vie du patient et ayant entraîné le décès, se sont produits chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2 [INVOKANA<sup>®</sup> (canagliflozine), FORXIGA<sup>®</sup> (dapagliflozine), XIGDUO<sup>®</sup> (dapagliflozine/metformine), JARDIANCE<sup>MC</sup> (empagliflozine)] pour traiter le diabète de type 1 ou de type 2.

Un certain nombre de ces cas étaient inhabituels, avec des patients ayant des taux de glucose sanguin qui n'étaient pas aussi élevés que ceux observés généralement dans une acidocétose diabétique, ce qui peut mener à des retards de diagnostic et de traitement.

Les patients prenant l'un de ces médicaments doivent connaître les symptômes de l'acidocétose diabétique, y compris la perte d'appétit, les nausées ou vomissements, les douleurs abdominales, une grande soif, une respiration rapide, la confusion, une fatigue inhabituelle, une odeur sucrée de l'haleine, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente de l'urine ou de la transpiration.

Les patients doivent consulter immédiatement un médecin si l'un de ces symptômes se manifeste. Les patients doivent aussi informer leur professionnel de la santé de tout problème médical ou facteur (voir ci-dessous) qui pourrait les prédisposer à l'acidocétose.

Les inhibiteurs du SGLT2 NE sont PAS indiqués pour le traitement du diabète de type 1 et ne doivent pas être utilisés pour le traitement du diabète de type 1.

### **Information à l'intention des professionnels de la santé**

Avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur du SGLT2, il faut évaluer dans l'anamnèse du patient les facteurs pouvant prédisposer à l'acidocétose. Ces facteurs comprennent :

- un régime très faible en glucides (car l'association pourrait accroître la production de cétones par l'organisme);
- une maladie aiguë grave;
- un trouble pancréatique suggérant un déficit en insuline (p. ex., diabète de type 1, antécédents de pancréatite ou de chirurgie du pancréas);
- une réduction soudaine de la dose d'insuline (y compris une défectuosité de la pompe à insuline);
- l'alcoolisme;
- des conditions qui entraînent une déshydratation grave;
- une hospitalisation pour une chirurgie majeure ou une maladie grave.

Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec précaution chez ces patients. Les patients doivent aussi être informés de ces facteurs de risque.

Les inhibiteurs du SGLT2 ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.

Une proportion importante de ces cas se rapportait à une utilisation non approuvée chez des patients atteints de diabète de type 1. Nous rappelons aux prescripteurs que le diabète de type 1 **N'EST PAS** une indication approuvée des inhibiteurs du SGLT2.

En présence de symptômes d'acidose, il faut évaluer les taux de cétones des patients prenant des inhibiteurs du SGLT2 afin d'éviter les retards de diagnostic et de prise en charge des patients. Si une acidocétose est soupçonnée, on doit arrêter le traitement par l'inhibiteur du SGLT2.

Les prescripteurs doivent informer les patients des signes et symptômes de l'acidocétose diabétique et leur conseiller d'obtenir immédiatement des soins médicaux si ces symptômes se présentent.

### **Mesures prises par Santé Canada**

Cette communication est le suivi d'une mise à jour de renseignements publiée par Santé Canada le 22 juin 2015 ([www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php](http://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php)). Santé Canada travaille actuellement en collaboration avec les fabricants pour mettre à jour les monographies de produit canadiennes afin de refléter ces renseignements d'innocuité.

### **Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité**

La gestion des effets secondaires liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Tout événement indésirable ou tout autre effet secondaire grave ou imprévu observé avec les inhibiteurs du SGLT2 doit être signalé aux fabricants appropriés (voir « Produits visés ») ou à Santé Canada.

#### **Janssen Inc.**

19 Green Belt Dr.  
Toronto (Ontario) M3C 1L9  
Tél. : 1-866-825-7122  
[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

#### **Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**

5180 South Service Rd.  
Burlington (Ontario) L7L 5H4  
Tél. : 1-800-263-5103, poste 87233  
Courriel : [PV\\_local\\_Canada@boehringer-ingelheim.com](mailto:PV_local_Canada@boehringer-ingelheim.com)

#### **AstraZeneca Canada Inc.**

1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario) L4Y 1M4  
Tél. : 1-800-461-3787  
Courriel : [medinfo.canada@astrazeneca.com](mailto:medinfo.canada@astrazeneca.com)

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

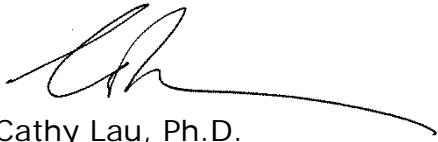
- Composez sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet® Canada sur la [déclaration des effets secondaires](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet secondaire en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés  
Courriel : [mhpd\\_dpssc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca)  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-952-7738

Nous vous prions d'agréer nos salutations distinguées.

**Originale signée par**



Cathy Lau, Ph.D.

Vice-présidente, Affaires réglementaires et Gestion de la qualité  
Janssen Inc.



D<sup>r</sup> Neil Maresky, M.B., B.Ch.

Vice-président, Affaires scientifiques  
AstraZeneca Canada Inc.



D<sup>re</sup> Martina Flammer

Vice-présidente, Affaires médicales et réglementaires  
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée