



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2020

Forxiga® 10 mg (dapagliflozine), Xigduo® (dapagliflozine/metformine) : Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)

Information destinée aux spécialistes en médecine interne, diabétologues, endocrinologues, cardiologues médecine d'urgence, urologues, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers, pharmaciens de ville et aux infirmiers d'éducation en diabétologie.

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), le laboratoire AstraZeneca souhaite vous transmettre les recommandations pour prévenir les risques liés à un traitement par dapagliflozine, un inhibiteur du SGLT-2 :

Risque d'acidocétose diabétique

- Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.
- Informez vos patients des signes et symptômes d'acidose métabolique pour qu'ils demandent immédiatement un avis médical en cas d'apparition.
- Chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique, le traitement par inhibiteurs du SGLT2 doit être immédiatement arrêté.
- La reprise du traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients avec un antécédent d'acidocétose diabétique sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf dans le cas où un autre facteur déclenchant a pu être clairement identifié et corrigé.
- Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Au cours de ces deux situations, la reprise du traitement par dapagliflozine peut être envisagée quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée)

- Des cas post-commercialisation de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) ont été associés au traitement par des inhibiteurs du SGLT2.
- La gangrène de Fournier est une infection rare, mais grave et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante.
- Informez vos patients des signes et symptômes suivants : une douleur intense, une sensibilité au toucher, un érythème ou un gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise, pour qu'ils consultent immédiatement un médecin en cas d'apparition.
- Si une gangrène de Fournier est suspectée, il convient d'arrêter le traitement par l'inhibiteur du SGLT-2 et d'instaurer rapidement un traitement (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical).

Cette information fait suite au résultat d'une évaluation conduite par l'EMA en 2016 pour le risque d'acidocétose diabétique et en 2018 pour le risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée)

Informations supplémentaires sur le problème de sécurité et sur les recommandations

Risque d'acidocétose diabétique

La majorité des cas d'acidocétose diabétique rapportés chez des patients sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 a nécessité une hospitalisation. Nombre de ces cas sont survenus au cours des 2 premiers mois de traitement. Dans certains cas, juste avant ou au même moment que la survenue de l'acidocétose, les patients ont présenté une déshydratation, une moindre prise alimentaire, une perte de poids, une infection, une intervention chirurgicale, des vomissements, une diminution de leur dose d'insuline ou un contrôle insuffisant de leur diabète. Dans certains cas atypiques, des glycémies modérément élevées ou inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dL) ont été rapportées, tandis qu'une hypoglycémie a été rapportée dans un cas. Des cas d'acidocétose ont également été décrits peu de temps après l'arrêt des inhibiteurs du SGLT2.

Le mécanisme de survenue d'une acidocétose diabétique lors de la prise des inhibiteurs du SGLT2 n'est pas établi. L'acidocétose diabétique se développe habituellement quand les taux d'insuline sont trop bas. L'acidocétose diabétique se manifeste plus fréquemment chez les patients diabétiques de type 1 et est habituellement accompagnée d'une glycémie élevée (>14 mmol/L). Les cas mentionnés ci-dessus concernent toutefois des patients atteints de diabète de type 2 et, dans un certain nombre de cas, la glycémie n'était que légèrement augmentée *a contrario* des cas typiques d'acidocétose diabétique.

La Rubrique 4.8 Effets Indésirables du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne :

«Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2 : Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27/8574 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12/8569 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2.

Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3/2368 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun/2368 dans le groupe placebo.»

Avant de débuter un traitement par Forxiga® ou par Xigduo®, les antécédents du patient pouvant prédisposer à l'acidocétose, doivent être pris en considération. Ces antécédents incluent :

- Les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex. les patients avec un diabète de type 1, les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite),
- Les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère,
- Les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool.

Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

Une proportion importante des cas a concerné l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 chez des patients diabétiques de type 1. Sur la base des données cliniques limitées disponibles, l'acidocétose sous inhibiteurs du SGLT2 semble fréquente chez les patients atteints de diabète de type 1.

Il est rappelé aux prescripteurs que le diabète de type 1 n'est pas une indication approuvée pour Forxiga (dapagliflozine) 10 mg.

Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée)

Les inhibiteurs du SGLT-2 sont indiqués pour le traitement du diabète de type 2. Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés au sein de la classe des inhibiteurs du SGLT-2. Bien que le diabète de type 2 soit un facteur de risque pour le développement d'une gangrène de Fournier, certains des cas post-commercialisation rapportés sont considérés comme étant possiblement reliés au traitement par inhibiteurs du SGLT-2.

La gangrène de Fournier survient quasi exclusivement chez les hommes. Toutefois, en association avec des inhibiteurs du SGLT-2, des cas ont été également rapportés chez des femmes.

A la demande de l'EMA, les informations sur le produit des inhibiteurs du SGLT-2 ont été mises à jour pour ajouter la gangrène de Fournier comme effet indésirable à la rubrique 4.8 et également les précautions d'emploi respectives à la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) tels qu'indiqués dans le résumé ci-dessus.

La rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP de Forxiga® (dapagliflozine) et de Xigduo® (dapagliflozine/metformine) mentionne :

« Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Forxiga doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré. »

La rubrique 4.8 Effets Indésirable du RCP de Forxiga® et de Xigduo® mentionne la *fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)* comme effet indésirable ayant une fréquence de survenue très rare et stipule également : *« Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. ».*

Rappel des indications thérapeutiques de Forxiga® (dapagliflozine) 10mg et de Xigduo® (dapagliflozine/metformine) 5 mg/1000 mg :

Forxiga® 10 mg, comprimés pelliculés

Diabète de type 2

Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.

Insuffisance cardiaque

Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Xigduo® 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

Xigduo est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments

chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés. La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez www.ansm.sante.fr ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Information médicale

Pour toute demande d'information médicale et de documentation scientifique relative aux produits AstraZeneca et à leur environnement, et pour toute déclaration d'observation de pharmacovigilance et réclamation, contacter le Service de Pharmacovigilance et d'Information Médicale AstraZeneca : +33.(0)1.41.29.40.00 ou InformationMedicale.AZFrance@astrazeneca.com

Nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Anne-Céline Richard
Directeur Pôle Pharmaceutique
Pharmacien Responsable

Dr David Rosenbaum
Directeur Médical Aire Thérapeutique
Cardiovasculaire Rein et Métabolisme

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant :
<http://ansm.sante.fr>