

Zug, im Mai 2016

**Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu Invokana® (Canagliflozin) und Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin):
Risiko einer Amputation an den unteren Gliedmassen (in erster Linie der Zehen)**

Sehr geehrte Damen und Herren

In Abstimmung mit Swissmedic möchte Sie Janssen-Cilag AG über wichtige neue Sicherheitsinformationen betreffend die Canagliflozin-haltigen Arzneimittel INVOKANA® (Canagliflozin) / VOKANAMET® (Canagliflozin / Metformin) in Kenntnis setzen.

Zusammenfassung

- In einer derzeit laufenden klinischen Prüfung mit Canagliflozin (CANVAS, eine laufende Langzeituntersuchung zu kardiovaskulären Endpunkten) wurde eine um das Zweifache höhere Inzidenz von Amputationen an den unteren Gliedmassen (in erster Linie der Zehen) beobachtet.
- Das Risiko in den Canagliflozin-Gruppen lag bei 6 pro 1000 Patientenjahren im Vergleich zu 3 pro 1000 Patientenjahren mit Placebo.
- Dieses erhöhte Risiko wurde unabhängig von prädisponierenden Risikofaktoren beobachtet, obwohl das absolute Risiko bei Patienten mit vorhergehenden Amputationen, peripherer Gefässkrankheit oder Neuropathie höher war. Es wurde kein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang beobachtet.
- Das Problem wird derzeit genauer untersucht, ein möglicher Mechanismus für solche Ereignisse ist bisher noch nicht bekannt. Allerdings könnten Dehydrierung und Volumenmangel bei der Entwicklung solcher Ereignisse eine Rolle spielen.

Ärzte und medizinische Fachkreise werden ersucht, bei Patienten unter Behandlung mit Canagliflozin zu beachten, dass

- Standard-Therapieleitlinien bei Diabetes zur routinemässigen präventiven Fusspflege von besonderer Bedeutung sind;
- Patienten mit Risikofaktoren für Amputationen, z.B. Patienten mit vorhergehenden Amputationen, bestehender peripherer Gefässkrankheit oder Neuropathie besonders sorgfältig zu überwachen sind;
- bei Fussproblemen eine frühzeitige Therapie eingeleitet werden sollte, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf Ulzerationen, Infektionen, neu auftretende Schmerzen oder Empfindlichkeitsreaktionen;
- bei Patienten, die signifikante Komplikationen, wie etwa ein Hautgeschwür an den unteren Gliedmassen, Osteomyelitis oder Gangrän, zeigen, als Vorsichtsmassnahme ein Absetzen der Therapie mit Canagliflozin erwogen werden sollte, zumindest bis zu einer Rückbildung solcher Komplikationen und unter Aufrechterhaltung einer intensiveren Überwachung;

- Patienten auf Zeichen und Symptome von Verlust von Körperwasser und Salz überwacht werden müssen und darauf zu achten ist, dass die Flüssigkeitszufuhr ausreichend ist, um einen Volumenmangel gemäss den Empfehlungen in der Fachinformation zu vermeiden. Die Anwendung von Diuretika könnte die Dehydrierung noch verstärken.

Ärzte und medizinische Fachkreise sollten:

- die Patienten über die Bedeutung einer routinemässigen prophylaktischen Fusspflege aufklären;
- die Bedeutung dafür unterstreichen, dass die Patienten Ihren behandelnden Arzt verständigen, falls sie bei sich Geschwürbildung, Verfärbungen, neue Schmerzen oder Empfindlichkeitsreaktionen an den unteren Gliedmassen feststellen;
- die Patienten laufend dazu anhalten, immer gut hydriert zu bleiben.

Hintergrund dieser Sicherheitsbedenken

Die **CANVAS**-Studie (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) ist eine derzeit laufende, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und des kardiovaskulären Risikos mit Canagliflozin plus einer Standardbetreuung im Vergleich zu Placebo plus einer Standardbetreuung bei Personen mit Typ-II-Diabetes mellitus und mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese oder mit hohem Risiko für eine solche Erkrankung. Die Patienten wurden nach einem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit 1 oder 2 Dosen Canagliflozin (100 mg oder 300 mg) oder mit entsprechendem Placebo zugeteilt. Die Studienaufnahme ist mit 4330 randomisierten Patienten abgeschlossen. Die mittlere und mediane Beobachtungsdauer beträgt etwa 4,5 Jahre.

Im Zuge der Überwachung auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in dieser Studie wurde eine etwa um das Zweifache höhere Inzidenz von Amputationen der unteren Gliedmassen (in erster Linie der Zehe) in den Behandlungsgruppen mit Canagliflozin 100 mg (7/1000 Patientenjahre) und 300 mg (5/1000 Patientenjahren) gegenüber Placebo unter Berücksichtigung aller Baseline-Risikofaktoren für Amputationen beobachtet.

Die CANVAS-R-Studie, eine laufende Endpunktstudie mit einer ähnlichen Patientenpopulation wie die CANVAS-Studie, zeigte ein zahlenmässiges Ungleichgewicht bei Amputationsereignissen (16 Ereignisse in der Gruppe mit Canagliflozin und 12 Ereignisse in der Placebogruppe). Die geschätzte annualisierte Inzidenz von Amputationen beträgt 7 und 5 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre Exposition in der Canagliflozin- bzw. der Placebogruppe, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

In insgesamt 12 anderen bereits abgeschlossenen Phase-III/IV-Studien wurde bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 0,9 Jahren keine höhere Inzidenz von Amputationen beobachtet (0,6/1000 Patientenjahre in den Canagliflozin- und 2/1000 Patientenjahre in den Kontrollgruppen).

Meldung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIVIS) können UAW erfasst und übermittelt werden. (Alle erforderliche Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch >Marktüberwachung >Pharmacovigilance>).

Kontaktangaben

Wenn Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, kontaktieren Sie bitte unsere medizinische Abteilung (Tel. 058 231 34 34).

Freundliche Grüsse

JANSSEN-CILAG AG

Irene Breitmaier
Head Medical Affairs IMID/Diabetes

Dr. Alexandra Wirz
Head Regulatory Affairs