

**Wichtige Arzneimittelinformation zu Canagliflozin-haltigen Arzneimitteln:
INVOKANA (Canagliflozin) und VOKANAMET (Canagliflozin, Metformin)
Risiko von Amputationen der unteren Gliedmaßen**

2. Mai 2016

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte, informiert Janssen-Cilag International N.V. über wichtige neue sicherheitsrelevante Erkenntnisse zu den Canagliflozin-haltigen Arzneimitteln INVOKANA® (Canagliflozin) und VOKANAMET® (Canagliflozin / Metformin).

Beide Arzneimittel werden in Deutschland aktuell nicht vermarktet. Dennoch können diese über Apotheken importiert werden, bzw. könnten über einen Parallelimport aus dem europäischen Ausland verfügbar werden.

Zusammenfassung

- In einer derzeit laufenden klinischen Prüfung mit Canagliflozin (CANVAS, eine Langzeituntersuchung zu kardiovaskulären Endpunkten) wurde eine um das Zweifache erhöhte Inzidenz von Amputationen an den unteren Gliedmaßen (in erster Linie der Zehen) beobachtet.
- Das Risiko in der Canagliflozin-Gruppe lag bei 6 pro 1000 im Vergleich zu 3 pro 1000 Patient Jahren Exposition in der Placebo-Gruppe.
- Dieses erhöhte Risiko wurde unabhängig von prädisponierenden Risikofaktoren beobachtet, obgleich das absolute Risiko bei Patienten mit vorhergehenden Amputationen, peripherer Gefäßkrankheit oder Neuropathie höher war. Ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang wurde nicht beobachtet.
- Der Sachverhalt wird derzeit genauer untersucht; mögliche Ursachen dieser Beobachtung sind bisher noch unbekannt. Allerdings könnten Dehydrierung und Volumenmangel bei der Entwicklung solcher Ereignisse eine Rolle spielen.

Ärzte, die Patienten mit Canagliflozin behandeln, werden an Folgendes erinnert:

- Beachtung von Standard-Therapierichtlinien bei Diabetes zur routinemäßigen präventiven Fußpflege
- Sorgfältige Überwachung von Patienten mit Risikofaktoren für Amputationen, wie vorhergehende Amputationen, bestehende periphere Gefäßkrankheit oder Neuropathie
- Frühzeitige Therapieinitiierung bei Fußproblemen, insbesondere bei Ulzerationen, Infektionen, neu auftretenden Schmerzen oder Empfindlichkeitsreaktionen
- Erwägung einer Unterbrechung der Canagliflozin-Therapie bei Patienten mit signifikanten Komplikationen, wie Hautulzerationen der unteren Gliedmaßen, Osteomyelitis oder Gangrän, mindestens solange bis zu einer vollständigen Rückbildung dieser Komplikationen und Fortführung intensivierter Überwachungsmaßnahmen
- Vermeidung eines Volumenmangels durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Überwachung auf Zeichen und Symptome einer Dehydrierung und Störungen des Elektrolythaushaltes. Eine Therapie mit Diuretika kann Dehydrierungen verstärken.

Verschreibende Ärzte sollten:

- Ihre Patienten über die Wichtigkeit einer routinemäßigen prophylaktischen Fußpflege aufklären
- Ihre Patienten informieren, sich unverzüglich an ihren behandelnden Arzt zu wenden, falls Ulzerationen, Hautverfärbungen, neue Schmerzen oder Empfindlichkeitsreaktionen an den unteren Gliedmaßen auftreten
- Ihre Patienten dazu anhalten, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten

Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson Platz 1 · D-41470 Neuss · Postfach 210440 · D-41430 Neuss · Telefon: +49 (0) 2137 955-0 · Telefax: +49 (0) 2137-327

Internet: www.janssen.com/germany · Email: jancil@its.jnj.com

Deutsche Bank Düsseldorf · Konto-Nr. 2 520 609 (BLZ 300 700 10) · SWIFT-Code: DEUTDEDD

IBAN-Nr: DE52 3007 0010 02 520 609 00 · HR-Nr. B 3038 · Amtsgericht Neuss · VAT-No. DE 120681299

Aufsichtsratsvorsitzende: Karen Puck · Geschäftsführung: Dr. Iris Zemzoum, Vorsitzende

Laurent Maes · Peter Solberg · Dr. Michael von Poncet

Hintergrund dieser sicherheitsrelevanten Aspekte

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 von Canagliflozin plus Standardtherapie im Vergleich zu Placebo plus Standardtherapie bei Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus und einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einer Behandlung mit 100 oder 300 mg Canagliflozin oder Placebo randomisiert. Die Rekrutierung ist mit 4.330 randomisierten Patienten abgeschlossen. Die mittlere und mediane Beobachtungsdauer beträgt ca. 4,5 Jahre.

Im Zuge der Überwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde in dieser Studie eine etwa um das Zweifache erhöhte Inzidenz von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie der Zehen) in den Behandlungsgruppen mit Canagliflozin 100 mg (7/1000 Patientenjahre) und 300 mg (5/1000 Patientenjahre) gegenüber Placebo (3/1000 Patientenjahre) über alle Baseline-Risikofaktoren für Amputationen hinweg beobachtet.

Die **CANVAS-R**-Studie, eine laufende Endpunktstudie mit einer ähnlichen Patientenpopulation wie die CANVAS-Studie, zeigte ein numerisches Ungleichgewicht bei Amputationsereignissen (16 Ereignisse in der Canagliflozin- und 12 Ereignisse in der Placebogruppe). Die geschätzte jährliche Inzidenz von Amputationen beträgt 7 bzw. 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 erhöhte Inzidenz von Amputationen beobachtet (0,6/1000 exponierte Patientenjahre in den Canagliflozin- und 2/1000 exponierte Patientenjahre in den Kontrollgruppen).

Dieser Sachverhalt wird derzeit von der Europäischen Arzneimittelagentur überprüft; alle hieraus resultierenden Ergebnisse und Erkenntnisse werden unverzüglich bekannt gegeben.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen der oben genannten Arzneimittel an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Fax: 0228/207-5207, elektronisch über die Website: www.bfarm.de oder an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers: Janssen-Cilag GmbH Abt. Arzneimittelsicherheit Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss.

Fax: 02137 955 729 Tel.: 02137 955 291 Email: PVGer@its.jnj.com

Bei grundsätzlichen Fragen bzw. weiterem Informationsbedarf, wenden Sie sich bitte an die Janssen-Cilag GmbH, Tel. 02137/955-955, Email jancil@its.jnj.com.

Mit freundlichen Grüßen
Janssen-Cilag GmbH



Dr. med. Michael von Poncet
Director Medical & Scientific Affairs



ppa. Dr. med. Swantje Rielke
Director Regulatory Medicine & Compliance