

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Invokana® (Canagliflozin) ▼¹

Zugelassene Indikation

Invokana® ist zugelassen bei Erwachsenen im Alter von ≥ 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Blutzuckerkontrolle als

- Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird,
- Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

Bewertung

Invokana® (Canagliflozin) ist nach Dapagliflozin der zweite zugelassene SGLT-2-Inhibitor. In den Zulassungsstudien war Canagliflozin Placebo bei der Reduktion des HbA_{1c}, der Blutdrucksenkung und Gewichtsabnahme überlegen. Im direkten Vergleich war die Kombination von Metformin plus 100 mg Canagliflozin der Kombination von Metformin plus Sitagliptin oder Glimepirid nicht unterlegen. Die Kombination von Metformin plus 300 mg Canagliflozin war der Kombination Metformin plus Sitagliptin oder Glimepirid in der Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert überlegen.

Langzeitdaten stehen aus. Ergebnisse aus den Zulassungsstudien zur Wirksamkeit von Canagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte liegen bisher nicht vor. Diese klinischen Endpunkte werden erst in einer behördlich angeordneten, noch laufenden Studie (CANVAS) zur Sicherheit von Canagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erhoben.

Canagliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Damit einher geht ein erhöhtes Risiko für Dehydratationen, die damit verbundenen Nebenwirkungen (wie Hypotension, Synkopen) und urogenitale Infektionen.

Die Wirksamkeit von Canagliflozin ist abhängig von der Nierenfunktion. Sie nimmt bei niereninsuffizienten Patienten ab, während die Risiken zunehmen. Bevor das Nutzen/Risiko-Verhältnis endgültig beurteilt werden kann, erscheint der Einsatz von Canagliflozin als äußerste Reserve gerechtfertigt, und das nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Pharmakologie und klinische Studien

Canagliflozin ist ein **Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2)**. Dieser Transporter reabsorbiert in den proximalen Nierentubuli den Großteil der im tubulären Lumen gefilterten Glukose. Damit senkt Canagliflozin die Rückresorption von Glukose, steigert dessen renale Ausscheidung (UGE) und senkt die Plasma-glukosekonzentration.

Für die Zulassung wurden **neun doppelblinde, randomisierte, kontrollierte (RCT) Phase-III-Studien** mit 7803 Patienten vorgelegt. Geprüft wurde Canagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen der Blutzucker mit Ernährungstherapie und Bewegung oder unter medikamentöser antidiabetischer Mono- oder Kombinationstherapie unzureichend eingestellt war. **Primärer Endpunkt** war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert.

Die Studien prüften die **Überlegenheit von Canagliflozin gegenüber Placebo** und/oder die **Nichtunterlegenheit gegenüber einem aktiven Komparator** (Sitagliptin oder Glimepirid). Canagliflozin wurde als Monotherapie, add-on zu einem anderen Antidiabetikum/Insulin oder zu einer Kombinationstherapie (siehe Tabelle 1) und in speziellen Populationen (nicht in Tabelle 1 dargestellt) eingesetzt.

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Die **gepoolten Daten der placebokontrollierten Studien** (n = 4158) ergaben eine dosisabhängige signifikante Änderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes von –0,69 % unter 100 mg (95 % Konfidenzintervall [CI] –0,749 bis –0,627) und –0,83 % unter 300 mg (95 % CI –0,892 bis –0,771) Canagliflozin.

Zwei Studien prüften zunächst die Nicht-Unterlegenheit von Canagliflozin gegenüber einer aktiven Kontrolle nach 52 Wochen. Nachdem Nicht-Unterlegenheit gezeigt wurde, war in Studie 3009 die Canagliflozin-300-mg-Dosierung (–0,12 %, 95 % CI –0,217 bis –0,023) – nicht aber die Canagliflozin-100-mg-Dosierung (–0,01 %, 95 % CI –0,109 bis 0,085) – Glimperid überlegen. In Studie 3015 zeigte sich der Behandlungsarm mit 300 mg Canagliflozin der aktiven Kontrolle mit 100 mg Sitagliptin überlegen (–0,37 %; 95 % CI –0,50 bis –0,25; p-Werte wurden jeweils nicht ausgewiesen).

Gepoolte Daten zeigten eine Blutdrucksenkung und dosisabhängige Gewichtsabnahme unter Canagliflozin zwischen 1,8 und 2,4 kg gegenüber Placebo, die sowohl auf die Dehydratation als auch den Verlust von Fettmasse zurückgeführt wurde.

Die Wirksamkeit von Canagliflozin war von der GFR abhängig und bei < 60 ml/min/1,73 m² bereits deutlich reduziert und mit spezifischen Nebenwirkungen (u. a. häufigere Hypokaliämien, Hypotension) verbunden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte berücksichtigt werden, dass sich die osmotische Diurese und mögliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-System (RAS) negativ auf die Nierenfunktion auswirken kann. Die Glukosurie geht zudem mit häufigeren urogenitalen Infektionen einher. Ungeklärt sind mögliche Effekte auf eine diabetische Nephropathie.

Im Falle einer bestehenden Therapie mit Insulinen oder einem Sulfonylharnstoff (SH) erhöhte Canagliflozin das Hypoglykämierisiko deutlich. In einer Interimsanalyse der noch laufenden Studie zu den Risiken von Canagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (CANVAS) war die Mortalität unter Canagliflozin nicht erhöht.

Tabelle 1: Ergebnisse für den primären Endpunkt von ausgewählten Phase-III-RCT mit Canagliflozin

Studie	Verum	Kontrolle	Endpunkt HbA _{1c} *	Differenz LS mean HbA _{1c} **	p-Wert
DIA 3005 (n = 584)	CANA 100 mg	Placebo	26 Wochen	–0,91 %	< 0,001
	CANA 300 mg			–1,16 %	< 0,001
DIA 3006 (n = 1284)	MET + CANA 100 mg	MET + Placebo	26 Wochen	–0,62 %	< 0,001
	MET + CANA 300 mg			–0,77 %	< 0,001
	MET + Sita 100 mg			–0,66 %	fehlt***
DIA 3009 (n = 1452)	MET + CANA 100 mg	MET + SH (GLIM 6–8 mg)	52 Wochen	–0,01 %	fehlt**** (n. s.)
	MET + CANA 300 mg			–0,12 %	fehlt**** (sign.)
DIA 3002 (n = 469)	MET + SH + CANA 100 mg	MET + SH + Placebo	26 Wochen	–0,71 %	< 0,001
	MET + SH + CANA 300 mg			–0,92 %	< 0,001
DIA 3012 (n = 342)	MET + PIO + CANA 100 mg	MET + PIO + Placebo	26 Wochen	–0,62 %	< 0,001
	MET + PIO + CANA 300 mg			–0,76 %	< 0,001
DIA 3015 (n = 755)	MET + SH + CANA 300 mg	MET + SH+ SITA 100 mg	52 Wochen	–0,37 %	fehlt**** (sign.)
DIA 3008 sub-study (n = 1718)	INS + CANA 100 mg	INS + Placebo	18 Wochen	–0,65 %	< 0,001
	INS + CANA 300 mg			–0,73 %	< 0,001

* Veränderung gegenüber Baseline; ** Differenz zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Veränderung im HbA_{1c} gegenüber Baseline, last squared (LS) mean; *** statistische Testung war nicht vorgesehen; **** kein p-Wert im EPAR vorhanden
CANA = Canagliflozin; MET = Metformin; SITA = Sitagliptin; PIO = Pioglitazon; INS = Insulin; GLIM = Glimepirid



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10): Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoff, vulvovaginale Kandidose.

Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Obstipation, Durst, Nausea, Polyurie oder Pollakisurie, Harnwegsinfektion, Balanitis oder Balanoposthitis, Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit.

Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100): Dehydratation, posturaler Schwindel, Synkope, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Ausschlag, Urtikaria, Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff, Kalium und Phosphat.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

- Enzyminduktoren (wie Johanniskraut, Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zur verminderten Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von Canagliflozin führen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Enzyminduktoren sollte die glykämische Kontrolle überwacht und – im Falle einer zusätzlichen Störung der Nierenfunktion – auch eine Dosiserhöhung auf 300 mg Canagliflozin erwogen werden.
- Cholestyramin kann die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Daher sollte Canagliflozin im zeitlichen Abstand von mindestens einer (davor) bzw. vier bis sechs Stunden (danach) zum Cholestyramin eingenommen werden.
- Canagliflozin hemmt P-Glykoprotein (P-gp) und führt darüber vermutlich zum Anstieg von Digoxin und Dabigatran (einem P-gp-Substrat). Patienten, die Herzglykoside (z. B. auch Digoxin) oder Dabigatran erhalten, sollten (z. B. auf Anzeichen für Blutungen und Anämien) überwacht werden.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Die Wirksamkeit von Canagliflozin ist bei mäßiger Nierenfunktionsstörung vermindert, bei schwerer wahrscheinlich nicht vorhanden.
- Bei Nierenfunktionsstörung ist die Inzidenz von Nebenwirkungen erhöht, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (z. B. orthostatische Hypotension) und die auf erhöhte Kaliumwerte zurückzuführen sind.
- Canagliflozin induziert eine osmotische Diurese. Unter der 300-mg-Dosis und v. a. in den ersten drei Monaten wurden ebenfalls vermehrt Nebenwirkungen eines Volumenmangels gesehen.
- Eine (regelmäßige) Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen: vor Therapie; vor und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können; bei mäßiger Nierenfunktionsstörung.
- Vorsicht vor Blutdruckabfällen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hypotonien unter Antihypertonika, die Diuretika erhalten und 65 Jahre oder älter sind.
- Wird nicht empfohlen bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, oder mit Volumenmangel (z. B. bei gastrointestinaler Erkrankung).
- Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Hämatokrit.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Invokana® (Canagliflozin)	
Ältere Patienten	Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten beachtet werden.
Kinder und Jugendliche	Patienten < 18 Jahre: Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m ² oder CrCl 60 bis < 90 ml/min: Keine Dosisanpassung erforderlich. eGFR < 60ml/min/1,73 m ² oder CrCl < 60 ml/min: Behandlung sollte nicht begonnen werden. Wenn Werte dauerhaft darunter fallen und Canagliflozin vertragen wird, sollte die Dosis auf 100 mg/d begrenzt werden. Persistierende eGFR < 45 ml/min/1,73m ² oder CrCl < 45ml/min, terminale Niereninsuffizienz oder dialysepflichtige Patienten: Canagliflozin sollte abgesetzt bzw. nicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte oder mäßige Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten bei Schwangeren vor. Im Tierexperiment zeigte sich Reproduktionstoxizität. Sollte nicht angewendet bzw. die Behandlung sollte abgebrochen werden
Anwendung bei Stillenden	Toxikologische Daten zeigten, dass Canagliflozin/ Metabolite beim Tier in die Milch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Invokana® (Canagliflozin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 100 ³ –300 ⁴ mg	883,96–1305,86

Stand Lauertaxe: 01.06.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³empfohlene Anfangsdosis; ⁴bei Patienten mit eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und Canagliflozin 100 mg/d vertragen haben.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Invokana®](#), erschienen am 29.11.2013.