



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 04.05.2016
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über das Risiko einer Amputation an den unteren Gliedmaßen (in erster Linie der Zehen) bei der Anwendung von Invokana und Vokanamet

Invokana 100mg Filmtabletten / 300mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/13/884/001-004 / EU/1/13/884/005-008

Wirksamer Bestandteil: Canagliflozin

Vokanamet 50mg/850mg Filmtabletten
Vokanamet 50mg/1000mg Filmtabletten
Vokanamet 150mg/850mg Filmtabletten
Vokanamet 150mg/1000mg Filmtabletten

Zulassungsnummer: EU/1/14/918/001-003
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/004-006
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/007-009
Zulassungsnummer: EU/1/14/918/010-012

Wirksamer Bestandteil: Canaglifloxin / Metformin

Zulassungsinhaber: Janssen Cilag

Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter 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.

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn die-se den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 | A-1200 Wien | www.basg.gv.at | www.ages.at

DVR: 2112611 | Konto Nr.: 50670 871 619 | BLZ: 12000 | IBAN: AT97 1200 0506 7087 1619 | BIC/SWIFT: BKAUATWW



- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht aus-reichend kontrolliert,
- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzu-ckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)
- bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten

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-Therapierichtlinien 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 4.330 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).

Die Angelegenheit wird derzeit von der Europäischen Arzneimittelagentur überprüft und alle neuen Erkenntnisse, Hinweise oder Empfehlungen werden unverzüglich bekannt gegeben werden.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Canagliflozin haltigen Arzneispezialitäten dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 4.5.2016



Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert

IcnimmglWezGDnsnPG5n5rfB
0sT/2grtncA/l2vkwigp
ka0prz5gGkieGrmhhsrkDweWDpv
bevrAoc2Pe2kA