

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H<sub>2</sub>O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg Canagliflozin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 39,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Die Tablette ist gelb, kapselförmig, etwa 11 mm lang, schnell freisetzend und hat einen Filmüberzug mit „CFZ“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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.

#### Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese 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).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $\geq 60$  ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich oral erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte

Diurese ein Risiko dargestellt, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagogon (z. B. Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogon in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Ältere Menschen ( $\geq 65$ Jahre)

Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min begonnen werden. Bei Patienten, die Canagliflozin vertragen haben und deren eGFR bzw. CrCl dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. unter 60 ml/min fällt, sollte die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg einmal täglich eingestellt werden bzw. sollte sie beibehalten werden. Canagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden ClCr unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Canagliflozin sollte ebenfalls nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden, weil eine Wirksamkeit in diesen Patientenpopulationen nicht zu erwarten ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Canagliflozin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Invokana sollte einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise vor der ersten Mahlzeit des Tages. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald sich der Patient erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am gleichen Tag eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeines

Invokana wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Invokana sollte aufgrund fehlender Wirksamkeit bei dieser Erkrankung nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Wirksamkeit von Canagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, wobei die Wirksamkeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vermindert ist und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie), berichtet, besonders unter der 300-mg-Dosis. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten mehr Ereignisse mit erhöhten Kaliumwerten und größeren Anstiegen von Serum-Kreatinin und Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min sollte daher die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg begrenzt werden. Bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 45 ml/min sollte Canagliflozin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Canagliflozin wurde bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl < 30 ml/min) und ESRD nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin und danach mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- bei einer Nierenfunktion, die sich einer mäßigen Nierenfunktionsstörung annähert mindestens 2-mal bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion dauerhaft auf eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine CrCl < 45 ml/min abfällt, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.

#### Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch eine erhöhte Uringlucose-Exkretion (UGE) eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 5.1). In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300-mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel gesehen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Sie traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei Patienten unter Antihypertonika mit Hypotonie in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Diuretika erhalten oder bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Innerhalb der ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin wurden für gewöhnlich aufgrund eines Volumenmangels geringe mittlere Abnahmen der eGFR gesehen. Bei Patienten, die zu einer größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigen, wurden manchmal größere eGFR-Abnahmen (> 30%) gesehen, die sich nach und nach verbesserten und selten eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin erforderten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, (siehe Abschnitt 4.5) oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Canagliflozin erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen, Laboruntersuchungen, einschließlich Nierenfunktionstests) und der Serumelektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Glucose-Überwachung in Betracht gezogen werden.

#### Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Dapagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Dapagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Dapagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

#### Hämatokrit-Erhöhung

Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhlungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

#### Ältere Menschen ( $\geq 65$ Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel höher sein, sie werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Diuretika behandelt und haben eher eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei

Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie), berichtet. Zusätzlich wurden bei diesen Patienten größere Abnahmen der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Genitale Pilzinfektionen

In Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT<sub>2</sub>-)Hemmung mit erhöhter UGE, wurden in klinischen Studien bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die entweder von einem Arzt verschrieben wurden oder, unter Fortsetzung der Behandlung mit Invokana, durch Selbstbehandlung erfolgten.

#### Herzinsuffizienz

Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (*New York Heart Association*)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.

#### Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Urin-Glucose-Test bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, positiv aus.

#### Lactoseintoleranz

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämie verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogen erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Canagliflozin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin

Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glucuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glucuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glycoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) transportiert.

Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und der Spitzenkonzentration ( $C_{\max}$ ) von Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern.

Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine CrCl  $\geq 60$  ml/min aufweisen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Dosiserhöhung auf 300 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl von 45 ml/min bis  $< 60$  ml/min, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einnehmen, eine gleichzeitige Therapie mit einem UGT-Enzym-Induktor erhalten und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, sollten andere Blutzucker-senkende Therapien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cholestyramin kann möglicherweise die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Um eine mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren, sollte die Einnahme von Canagliflozin mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Gallensäurebinders erfolgen.

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin nicht durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid verändert wird.

#### Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel

*Digoxin:* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 7 Tage mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin gefolgt von 0,25 mg täglich für 6 Tage, führte zu einem 20%igen Anstieg der AUC und einem 36%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde gezeigt, dass Canagliflozin P-gp *in vitro* hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.

*Dabigatran:* Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (einem P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Dabigatran-Konzentrationen durch Canagliflozin erhöht sein können, sollte eine Überwachung erfolgen (auf Anzeichen für Blutungen oder Anämie), wenn Dabigatran mit Canagliflozin kombiniert wird.

*Simvastatin:* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 6 Tage mit einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 12%igen Anstieg der AUC und einem 9%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Simvastatinsäure. Die Erhöhungen der Bioverfügbarkeit von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Arzneimitteln, die durch BCRP transportiert werden, z.B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Arzneimittel gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.

In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im *Steady-state* keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetiken von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

#### Wirkstoff/Beinflussung von Labortests

##### 1,5-AG-Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Spiegel verringern. Die Bestimmung von 1,5-AG ist deshalb keine zuverlässige Methode zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle. Daher sollten keine 1,5-AG-Assays zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, verwendet werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG-Assays zu kontaktieren.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Canagliflozin/Metabolite sowohl in die Milch übergehen als auch pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und juvenilen Ratten, die Canagliflozin ausgesetzt waren, haben (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Canagliflozin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Die Auswirkung von Canagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Canagliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon angewendet wird sowie auf das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel, wie z. B. posturaler Schwindel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes evaluiert, die 3.139 Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg und 3.506 Patienten, die mit Canagliflozin 300 mg behandelt wurden, umfassten. Die Patienten erhielten das Arzneimittel in neun doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien.

Die primäre Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte anhand einer gepoolten Analyse (n=2.313) von vier 26-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Metformin und Pioglitazon). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff, vulvovaginale Kandidosen, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie (z. B. Miktionshäufigkeit). Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch bei  $\geq 0,5\%$  aller in diesen Studien mit Canagliflozin behandelten Patienten führten, waren vulvovaginale Kandidosen (0,7% der Patientinnen) und Balanitis oder Balanoposthitis (0,5% der Patienten). Zur Bewertung der berichteten Nebenwirkungen und Identifizierung der Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) wurden zusätzliche Sicherheitsanalysen der Daten (einschließlich der Langzeitdaten) von dem gesamten Studienprogramm mit Canagliflozin (plazebo- und aktiv kontrollierte Studien) durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 basieren auf der gepoolten Analyse der oben beschriebenen vier 26-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studien (n=2.313). Nebenwirkungen berichtet aus weltweiter Anwendung nach Markteinführung von Canagliflozin sind ebenso in der Tabelle enthalten. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) klassifiziert. Bei den

Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten  $< 1/10.000$ , nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus plazebokontrollierten Studien<sup>a</sup> und aus Erfahrung nach Markteinführung**

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Selten	Diabetische Ketoazidose**
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	
Gelegentlich	posturaler Schwindel*, Synkope*
<b><i>Gefäßkrankungen</i></b>	
Gelegentlich	Hypotonie*, orthostatische Hypotonie*
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	
Häufig	Obstipation, Durst <sup>b</sup> , Nausea
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>	
Gelegentlich	Ausschlag <sup>c</sup> , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem <sup>d</sup>
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>	
Gelegentlich	Knochenbrüche <sup>e</sup>
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie <sup>f</sup> , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet) <sup>f</sup>
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>	
Sehr häufig	vulvovaginale Kandidose** <sup>g</sup>
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis** <sup>h</sup>
<b><i>Untersuchungen</i></b>	
Häufig	Dyslipidämie <sup>1</sup> , erhöhtes Hämatokrit** <sup>j</sup>
Gelegentlich	erhöhtes Kreatinin im Blut** <sup>k</sup> , erhöhter Harnstoff im Blut** <sup>l</sup> , erhöhtes Kalium im Blut** <sup>m</sup> , erhöhtes Phosphat im Blut <sup>n</sup>

\* Mit Bezug auf einen Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>a</sup> Die Sicherheitsdatenprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion; älteren Patienten [ $\geq 55$  Jahre bis  $\leq 80$  Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

<sup>b</sup> Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

<sup>c</sup> Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein.

<sup>d</sup> Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

<sup>e</sup> Knochenbrüche wurden in 0,7% und 0,6% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg versus 0,3% unter Placebo berichtet. Für weitere Informationen siehe Abschnitt „Knochenbrüche“.

<sup>f</sup> Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

- 
- <sup>g</sup> Vulvovaginalkandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.
- <sup>h</sup> Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, *Candida*-Balanitis, und genitale Pilzinfektion ein.
- <sup>i</sup> Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betragen beim Gesamtcholesterin unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg *versus* Plazebo 3,4% und 5,2% *versus* 0,9%, beim HDL-Cholesterin 9,4% und 10,3% *versus* 4,0%, beim LDL-Cholesterin 5,7% und 9,3% *versus* 1,3%, beim Nicht-HDL-Cholesterin 2,2% und 4,4% *versus* 0,7%, und bei den Triglyceriden 2,4% und 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>j</sup> Die durchschnittlichen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betragen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Plazebo.
- <sup>k</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betragen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Plazebo.
- <sup>l</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betragen 17,1% bzw. 18% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Plazebo.
- <sup>m</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betragen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Plazebo.
- <sup>n</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betragen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Plazebo.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel*

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg und 1,1% unter Plazebo. Die Inzidenz war in den beiden aktiv kontrollierten Studien unter Behandlung mit Canagliflozin mit denen der Komparatoren vergleichbar.

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie, in der die Patienten generell älter waren und eine höhere Rate Diabetes-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel 2,8% unter Canagliflozin 100 mg, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg und 1,9% unter Plazebo.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen wurde, unter Einschluss beider Canagliflozin-Dosen, eine größere gepoolte Analyse der Patientendaten (n=9.439) aus acht kontrollierten Phase-3-Studien durchgeführt. In dieser gepoolten Analyse wiesen Patienten mit Schleifendiuretika, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Für Patienten mit Schleifendiuretika betragen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betragen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betragen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie und der größeren gepoolten Analyse waren Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen bezogen auf einen Volumenmangel unter Canagliflozin nicht erhöht.

### *Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga*

Wenn als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Metformin angewendet, war die Hypoglykämie-Häufigkeit in den Behandlungsgruppen einschließlich Plazebo gering (annähernd 4%). Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Insulintherapie wurden bei 49,3%, 48,2% bzw. 36,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Plazebo behandelt wurden, Hypoglykämien beobachtet. Schwerwiegende Hypoglykämien traten bei 1,8%, 2,7% bzw. 2,5% der Patienten auf, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Plazebo behandelt wurden. Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie wurden Hypoglykämien bei 4,1%, 12,5% bzw. 5,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Plazebo behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

### Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion), wurde bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei mit Placebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte zu vulvovaginalen Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erlitten 2,3% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,7% aller Patientinnen die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer vulvovaginalen Kandidose ab (siehe Abschnitt 4.4).

*Candida*-Balanitis oder Balanoposthitis wurde bei 4,2% der mit Canagliflozin 100 mg und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Von den Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet, und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

### Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden, verglichen mit 4,0% unter Placebo, unter 100 mg und 300 mg Canagliflozin häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig mit keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen. Die Patienten sprachen auf eine Standardtherapie unter Fortsetzung der Behandlung mit Canagliflozin an.

### Knochenbrüche

In einer kardiovaskulären Studie mit 4.327 Patienten mit bekanntem oder hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung lagen die Inzidenzraten für Knochenbrüche bei 1,6, 1,6 und 1,1 pro 100 Patientenjahre bei Einnahme von 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin bzw. Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ-2-Diabetes-Studien mit Canagliflozin, in die ca. 5.800 Patienten eingeschlossen waren, wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Menschen ( $\geq 65$ Jahre)

Bei einer gepoolten Analyse von acht plazebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien entsprach das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten im Allgemeinen dem der jüngeren Patienten. Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren hatten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) mit Inzidenzen von 4,9%, 8,7% und 2,6% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. in der Placebogruppe. Unter Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg wurden Abnahmen der eGFR (-3,6% bzw. -5,2%) im Vergleich zur Placebogruppe (-3,0%) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl $< 60$ ml/min)

Patienten mit einer Ausgangs-eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl  $< 60$  ml/min) hatten mit Inzidenzen von 4,7%, 8,1% und 1,5% unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Gesamtinzidenz erhöhter Serum-Kalium-Werte war mit Inzidenzen von 7,5%, 12,3% und 8,1% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehend und erforderten keine besonderen Maßnahmen.

Unter beiden Canagliflozin-Dosen wurde ein Anstieg des Serum-Kreatinins von 10-11% und des BUN von annähernd 12% beobachtet. Der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine größere Abnahme der eGFR ( $> 30\%$ ) auftrat, betrug 9,3%, 12,2% und 4,9% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. unter Placebo. Zum Studienendpunkt

wiesen 3,0% der Patienten unter Canagliflozin 100 mg, 4,0% unter Canagliflozin 300 mg und 3,3% unter Placebo solche Abnahmen auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Einzeldosen bis zu 1.600 mg Canagliflozin bei gesunden Probanden und Canagliflozin 300 mg zweimal täglich über 12 Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden generell gut vertragen.

#### Therapie

Im Fall einer Überdosierung ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierter Materialien aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, falls erforderlich. Canagliflozin wurde bei einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX11

#### Wirkmechanismus

Für die Rück-Resorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem tubulären Lumen ist der SGLT2-Transporter, der in den proximalen Nierentubuli exprimiert wird, verantwortlich. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes eine erhöhte Rück-Resorption renaler Glucose aufweisen, die zu den anhaltend erhöhten Blut-Glucose-Konzentrationen beitragen. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rück-Resorption gefilterter Glucose und senkt die renale Schwelle für Glucose [ $RT_G$  (*renal threshold for glucose*)]. Dabei erhöht es die UGE und senkt die erhöhten Plasmaglucose-Konzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus. Die erhöhte UGE durch SGLT2-Hemmung drückt sich auch in einer osmotischen Diurese aus, wobei die diuretische Wirkung zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Die Erhöhung der UGE resultiert in einem Kalorienverlust und demzufolge, wie es in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Der Mechanismus von Canagliflozin, die UGE zu erhöhen und die Plasmaglucose unmittelbar zu senken erfolgt Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellenfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort auf die Betazellen-Insulin-Sekretion bei einer Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg vor einer Mahlzeit eine höhere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion als bei der 100-mg-Dosis beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die Hemmung des lokalen intestinalen SGLT1 (einem wichtigen intestinalen Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter Inhibitor des lokalen SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden dosisabhängige Senkungen der  $RT_G$  und Erhöhungen der UGE beobachtet. Beginnend mit einem Anfangswert der  $RT_G$  von annähernd 13 mmol/l wurde unter der Tagesdosis von 300 mg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Phase-1-Studien eine maximale Suppression der 24-stündigen mittleren  $RT_G$  bis annähernd 4 mmol/l bis 5 mmol/l gesehen. Dies lässt ein geringes Risiko für eine behandlungsinduzierte Hypoglykämie vermuten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die einmal täglich mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, führten die Senkungen der  $RT_G$  über die Phase-I-Studien zu einer erhöhten UGE im Bereich von 77 g/Tag bis 119 g/Tag. Die festgestellte UGE wird in einen Kalorienverlust von 308 kcal/Tag bis 476 kcal/Tag übersetzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden die Senkungen der  $RT_G$  und Erhöhungen der UGE über eine Dosierungsperiode von 26 Wochen beibehalten. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen < 400 ml bis 500 ml) gesehen, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde vorübergehend durch Canagliflozin erhöht (im Vergleich zum Ausgangswert um 19% an Tag 1, um sich bis Tag 2 auf 6% und bis Tag 13 auf 1% zu verbessern). Sie wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration von annähernd 20% begleitet.

In einer Einzeldosis-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten verzögerte die Behandlung mit 300 mg vor einer Mischkost die intestinale Glucoseresorption und reduzierte die postprandiale Glucose sowohl durch einen renalen als auch einen nicht-renalen Mechanismus.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Invokana auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Die ethnische Verteilung umfasste 72% Weiße, 16% asiatischer Herkunft, 4% Farbige und 8% andere Gruppen. 16,5% der Patienten waren Hispanier. Annähernd 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ein Alter  $\geq$  65 Jahre und 510 Patienten ein Alter  $\geq$  75 Jahre hatten. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden 1.085 Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ausgewertet.

### Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde in der Monotherapie, in der dualen Therapie mit Metformin, in der dualen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und Pioglitazon und in der Kombinationstherapie mit Insulin untersucht (Tabelle 2). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich  $HbA_{1c}$ , dem Prozentsatz der Patienten, die einen  $HbA_{1c} < 7\%$  erreichten, der Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Nüchtern-Plasmaglucoese (*fasting plasma glucose*, FPG) sowie der 2-Stunden-postprandialen Glucose (PPG) klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich wurden in Relation zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus plazebokontrollierten klinischen Studien<sup>a</sup>**

Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		Plazebo (n=192)
	100 mg (n=195)	300 mg (n=197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,06	8,01	7,97
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,77	-1,03	0,14
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>

<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	85,9	86,9	87,5
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Duale Therapie mit Metformin (26 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin</b>		<b>Plazebo + Metformin (n=183)</b>
	<b>100 mg (n=368)</b>	<b>300 mg (n=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	7,94	7,95	7,96
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff</b>		<b>Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)</b>
	<b>100 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Kombinationstherapie mit Insulin<sup>d</sup> (18 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Insulin</b>		<b>Plazebo + Insulin (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>

<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.

<sup>b</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo.

<sup>c</sup> Nicht zutreffend (*Not applicable*).

<sup>d</sup> Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben präsentierten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen dualen Substudie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Triple-Therapie-Studie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden im Allgemeinen mit denen, die in anderen Studien beobachtet wurden, vergleichbar.

#### Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid in dualer Therapie mit Metformin und in Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit Sitagliptin verglichen (Tabelle 3). Canagliflozin 100 mg erzielte in dualer Therapie mit Metformin verglichen mit Glimepirid ähnliche Reduktionen des HbA<sub>1c</sub> vom Ausgangswert. Canagliflozin 300 mg zeigte stärkere Reduktionen (p < 0,05) und damit Nicht-Unterlegenheit. Bei einem kleineren Patientenanteil, der mit Canagliflozin 100 mg (5,6%) oder Canagliflozin 300 mg (4,9%) behandelt wurde, trat über den Behandlungsraum über 52 Wochen im Vergleich zu der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%) mindestens eine hypoglykämische Episode/ein Ereignis auf. In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg mit Sitagliptin 100 mg in einer Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurde, zeigte Canagliflozin Nicht-Unterlegenheit (p < 0,05) und in Relation zu Sitagliptin überlegene Reduktionen des HbA<sub>1c</sub> (p < 0,05). Die Inzidenz von Hypoglykämie-Episoden/Ereignissen betrug für Canagliflozin 300 mg und für Sitagliptin 100 mg 40,7% bzw. 43,2%. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien<sup>a</sup>**

<b>Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin</b>		<b>Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>

<b>Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)</b>		
	<b>Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)</b>	<b>Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	47,6	35,3
<b>Körpergewicht</b>		
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> Nicht zutreffend (*Not applicable*).

<sup>d</sup> p < 0,001.

### Besondere Patientengruppen

In drei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zu der bestehenden Diabetes-Behandlung der Patienten (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) hinzugefügt.

### Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis zum Alter von < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter der derzeitigen Diabetes-Behandlung (Blutzucker-senkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 26 Wochen teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden statistisch signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von -0,57% und -0,70% unter 100 mg bzw. 300 mg (p < 0,001) gesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

In einer gepoolten Analyse von Patienten (n=721) mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erbrachte für Canagliflozin im Vergleich zu Plazebo eine klinisch bedeutsame Reduktion des HbA<sub>1c</sub> von -0,47% unter Canagliflozin 100 mg und -0,52% unter Canagliflozin 300 mg. Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, die mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Plazebo durchschnittliche prozentuale Verbesserungen des Körpergewichts von 1,8% und 2,0% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

Die Mehrheit der Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren auf Insulin und/oder einen Sulfonylharnstoff eingestellt (85% [614/721]). Wenn Canagliflozin Insulin und/oder dem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, wurde ein Anstieg der Hypoglykämie-Episoden/Ereignisse gesehen, der mit dem erwarteten Hypoglykämie-Anstieg unter einer nicht mit Hypoglykämien assoziierten Substanz konsistent ist, wenn diese Insulin und/oder einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.8).

### Nüchtern-Plasmaglucoese

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln im Vergleich zu Plazebo in einer mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert der FPG von -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hin aufrechterhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

### Postprandiale Glucose

Durch Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und reduzierten postprandialen Glucoseexkursionen reduzierte Canagliflozin als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln bei einer Mischkost-Belastung die postprandiale Glucose (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l unter 300 mg.

### Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg als Monotherapie, duale oder Triple-Therapie resultierte in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo in einer statistisch signifikanten Verbesserung des prozentualen Körpergewichts. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimperid und Sitagliptin verglichen wurde, betrug die anhaltenden und statistisch signifikanten durchschnittlichen Reduktionen des prozentualen Körpergewichts für Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin -4,2% und -4,7% für Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg in Vergleich zu der Kombination von Glimperid und Metformin (1,0%). Für Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betrug sie -2,5% in Vergleich zu Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (0,3%).

Eine Teilmenge der Patienten (n=208) aus der aktiv kontrollierten Studie mit der dualen Therapie mit Metformin, die sich einer dualen Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominalen Computertomographie(CT)-Scans zur Bewertung der Körperzusammensetzung unterzogen, zeigte, dass nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse bei vergleichbarem Verlust des viszeralen und subkutanen Fetts zurückzuführen ist. Zweihundertelf (211) Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten nahmen an der Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA-Analyse teil. Diese zeigte, dass, im Vergleich zu Plazebo, nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts, der mit Canagliflozin assoziiert ist, auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen ist. Es wurden keine bedeutsamen Änderungen der Knochendichte der trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

### Kardiovaskuläre Sicherheit

Es wurde eine vorläufige, vorab spezifizierete Metaanalyse bzgl. adjustierter bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse bei 9.632 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 durchgeführt, in die auch 4.327 Patienten (44,9%) mit kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aus einer laufenden kardiovaskulären Studie eingeschlossen waren. Die Hazard-Ratio für Canagliflozin (beide Dosen gepoolt) *versus* kombinierten aktiven und Plazebo-Komparatoren betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte), 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Deshalb lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die 100-mg- und 300-mg-Dosen waren ähnlich.

### Blutdruck

In plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu Plazebo (-0,1 mmHg) in mittleren Reduktionen des systolischen Blutdrucks von -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg. Beim diastolischen Blutdruck gab es unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg mit mittleren Änderungen von -2,1 mmHg und -2,5 mmHg im Vergleich zu Plazebo (-0,3 mmHg) einen geringeren Effekt. Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

### Patienten mit einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von > 10% bis ≤ 12%

Eine Substudie mit Canagliflozin als Monotherapie an Patienten mit einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von > 10% bis ≤ 12% erbrachte Reduktionen des Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> (nicht Plazebo-adjustiert) von -2,13% und -2,56% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Canagliflozin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist im Wesentlichen bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes ähnlich. Nach einer oralen Einfachgabe einer 100-mg- und 300-mg-Dosis bei gesunden Probanden wurde Canagliflozin schnell resorbiert, wobei Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T<sub>max</sub>) 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme auftraten. Plasma C<sub>max</sub> und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosisbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis. Die scheinbare terminale Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) (als mittlere ± Standardabweichung ausgedrückt) betrug 10,6 ± 2,13 Stunden und 13,1 ± 3,28 Stunden für die 100-mg- bzw. 300-mg-Dosis. Der *Steady-state* wurde nach einer einmal täglichen Gabe einer Dosis von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Canagliflozin zeigt keine zeitabhängige Pharmakokinetik und akkumulierte im Plasma bis zu 36% nach Mehrfachgabe von 100 mg und 300 mg.

### Resorption

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Canagliflozin beträgt ca. 65%. Die Einnahme von Canagliflozin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin. Deshalb kann Invokana mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Aufgrund des Potentials, die postprandialen Plasmaglukose-Exkursionen durch eine verzögerte intestinale Glucoseresorption zu reduzieren, wird jedoch empfohlen, Invokana vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Canagliflozin im *Steady-state* nach intravenöser Infusion einer Einzeldosis bei gesunden Probanden betrug 119 Liter, was auf eine extensive Gewebeverteilung schließen lässt. Canagliflozin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (99%), hauptsächlich an Albumin. Die Proteinbindung ist von den Canagliflozin-Plasmakonzentrationen unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

### Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die *O*-Glucuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven *O*-Glucuronid-Metaboliten glucuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin ist beim Menschen minimal (ca. 7%).

In *In-vitro*-Studien hemmte Canagliflozin weder Cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 noch induzierte es CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 oder CYP3A4 bei Konzentrationen, welche über dem therapeutischen Bereich lagen. *In vivo* wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf CYP3A4 beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis <sup>14</sup>C-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0%, und 3,2% der verabreichten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als *O*-glucuronidierter Metabolit in den Fäzes wieder aufgefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

Annähernd 33% der verabreichten radioaktiven Dosis wurden mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich als *O*-Glucuronid-Metabolite (30,5%). Weniger als 1% der Dosis wurde als unverändertes Canagliflozin mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance der 100-mg- und 300-mg-Dosen von Canagliflozin lag im Bereich von 1,30 ml/min bis 1,55 ml/min.

Canagliflozin ist mit der mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min bei intravenöser Gabe an gesunde Probanden eine Substanz mit niedriger Clearance.

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin wurde in einer offenen Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg an Probanden mit unterschiedlichen Stadien einer Nierenfunktionsstörung (Klassifizierung anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) im Vergleich zu gesunden Probanden evaluiert. Die Studie umfasste 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl 50 ml/min bis < 80 ml/min) 8 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 ml/min bis < 50 ml/min) und 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) sowie 8 Patienten mit ESRD unter Hämodialyse.

Die  $C_{\max}$  von Canagliflozin war bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung um 13%, 29%, und 29% erhöht, jedoch nicht bei Hämodialyse-Patienten. Im Vergleich zu gesunden Probanden war die Plasma-AUC von Canagliflozin bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung um ca. 17%, 63% bzw. 50% erhöht, war jedoch bei Patienten mit ESRD und gesunden Probanden ähnlich.

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betragen die geometrischen mittleren  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\infty}$ -Relationen von Canagliflozin nach Einnahme einer Einzeldosis von Canagliflozin 300 mg bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse A (leicht eingeschränkte Leberfunktion) 107% bzw. 110% und bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse B (mäßig eingeschränkte Leberfunktion) 96% bzw. 111%.

Diese Unterschiede werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion der Child-Pugh-Klasse C (schwer) liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

##### Ältere Menschen ( $\geq$ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

##### Kinder und Jugendliche

Studien, die die Pharmakokinetik von Canagliflozin bei Kindern und Jugendlichen charakterisieren, wurden bisher nicht durchgeführt.

##### Andere besondere Patientengruppen

###### Pharmakogenetik

Sowohl UGT1A9 als auch UGT2B4 unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Bei einer gepoolten Analyse klinischer Daten wurden bei UGT1A9\*1/\*3- bzw. UGT2B4\*2/\*2-Trägern Erhöhungen der Canagliflozin-AUC von 26% bzw. 18% beobachtet. Es wird nicht angenommen, dass diese Erhöhungen der Canagliflozin-Exposition von klinischer Relevanz sind. Die Auswirkungen sind bei Homozygotie (UGT1A9\*3/\*3, Häufigkeit < 0,1%) wahrscheinlich ausgeprägter, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder *Body Mass Index* keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Canagliflozin zeigte bei Ratten unter Expositionen, die dem bis zu 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprachen, keine Wirkungen auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-fach und 19-fach höher als die klinischen Expositionen der 100- und 300-mg-Dosen waren, Ossifikationsverzögerungen der metatarsalen Knochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Calcium-Homöostase zurückgeführt werden können. Ossifikationsverzögerungen wurden auch bei der Kombination von Canagliflozin und Metformin beobachtet. Diese waren bei Canagliflozin-Expositionen, die 43-mal bzw. 12-mal höher waren als die klinischen Expositionen bei den 100-mg- und 300-mg-Dosen, ausgeprägter als unter Metformin alleine.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Gabe von Canagliflozin in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht gemäß der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen einer  $\geq 5,9$ -Fachen Canagliflozin-Exposition beim Menschen) an weibliche Ratten von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die Maternaltoxizität beschränkte sich auf eine verminderte Zunahme des Körpergewichts.

Eine Studie mit juvenilen Ratten, die Canagliflozin postnatal von Tag 1 bis Tag 90 erhielten, zeigte im Vergleich zu den Wirkungen in adulten Ratten keine erhöhte Sensitivität. Jedoch wurde eine Dilatation des Nierenbeckens mit einem *No Observed Effect Level* (NOEL) bei Expositionen beobachtet, die dem 2,4-Fachen bzw. 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei den 100- bzw. 300-mg-Dosen entsprachen. Diese war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Regenerationsphase nicht vollständig reversibel. Die persistierenden Nierenbefunde bei juvenilen Ratten sind höchstwahrscheinlich auf die reduzierte Fähigkeit der sich entwickelnden Rattennieren zurückzuführen, die erhöhten Canagliflozin-induzierten Urinvolumina zu bewältigen, da sich die funktionelle Reifung der Rattennieren über das Alter von 6 Wochen hinaus vollzieht.

Canagliflozin erhöhte in einer 2-jährigen Studie, in der männliche und weibliche Ratten Dosen von 10, 30 und 100 mg/kg erhielten, nicht die Tumorzinzidenz. Basierend auf der AUC-Exposition betrug die höchste Dosis mit 100 mg/kg bis zum 14-Fachen der klinischen Dosis von 300 mg. Canagliflozin erhöhte bei männlichen Ratten unter allen getesteten Dosen (10, 30 und 100 mg/kg) die Inzidenz testikulärer Leydigzellen-Tumoren. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht die niedrigste Dosis von 10 mg/kg dem ca. 1,5-Fachen der klinischen Dosis von 300 mg. Die höheren Canagliflozin-Dosen (100 mg/kg) erhöhten bei männlichen und weiblichen Ratten die Inzidenzen von Phäochromozytomen und tubulären Nierentumoren. Auf der AUC-Exposition basierend entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und tubuläre Nierentumoren annähernd dem 4,5-Fachen einer Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen mechanistischen Studien gelten Leydigzellen- und tubuläre Nierentumoren sowie Phäochromozytome als rattenspezifisch. Die Canagliflozin-induzierten tubulären Nierentumoren und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge einer intestinalen SGLT1-inhibitorischen Aktivität von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. Klinische mechanistische Studien haben beim Menschen bei Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption gezeigt. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, ein bei der Entwicklung von Tumoren aus Leydigzellen in Ratten bekannter Mechanismus. In einer 12-wöchigen klinischen Studie erhöhte sich das nicht-stimulierte LH bei mit Canagliflozin behandelten männlichen Patienten nicht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (3350)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid/Aluminium (PVC/Alu).  
Packungsgrößen mit 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/884/001 (10 Tabletten)  
EU/1/13/884/002 (30 Tabletten)  
EU/1/13/884/003 (90 Tabletten)

EU/1/13/884/004 (100 Tabletten)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 300 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H<sub>2</sub>O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 300 mg Canagliflozin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 117,78 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Die Tablette ist weiß, kapselförmig, etwa 17 mm lang, schnell freisetzend und hat einen Filmüberzug mit „CFZ“ auf der einen und „300“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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.

#### Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese 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).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $\geq 60$  ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich oral erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko dargestellt, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon (z. B. Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagon in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Ältere Menschen ( $\geq 65$ Jahre)

Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min begonnen werden. Bei Patienten, die Canagliflozin vertragen haben und deren eGFR bzw. CrCl dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. unter 60 ml/min fällt, sollte die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg einmal täglich eingestellt werden bzw. sollte sie beibehalten werden. Canagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden ClCr unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Canagliflozin sollte ebenfalls nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end stage renal disease*, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden, weil eine Wirksamkeit in diesen Patientenpopulationen nicht zu erwarten ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Canagliflozin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Invokana sollte einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise vor der ersten Mahlzeit des Tages. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald sich der Patient erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am gleichen Tag eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeines

Invokana wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Invokana sollte aufgrund fehlender Wirksamkeit bei dieser Erkrankung nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Wirksamkeit von Canagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, wobei die Wirksamkeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vermindert ist und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie), berichtet, besonders unter der 300-mg-Dosis. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten mehr Ereignisse mit erhöhten Kaliumwerten und größeren Anstiegen von Serum-Kreatinin und Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 60 ml/min sollte daher die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg begrenzt werden. Bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl < 45 ml/min sollte Canagliflozin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Canagliflozin wurde bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl < 30 ml/min) und ESRD nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin und danach mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- bei einer Nierenfunktion, die sich einer mäßigen Nierenfunktionsstörung annähert mindestens 2-mal bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion dauerhaft auf eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine CrCl < 45 ml/min abfällt, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.

#### Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch eine erhöhte Uringlucose-Exkretion (UGE) eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 5.1). In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300-mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel gesehen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Sie traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei Patienten unter Antihypertonika mit Hypotonie in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Diuretika erhalten oder bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Innerhalb der ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin wurden für gewöhnlich aufgrund eines Volumenmangels geringe mittlere Abnahmen der eGFR gesehen. Bei Patienten, die zu einer größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigen, wurden manchmal größere eGFR-Abnahmen (> 30%) gesehen, die sich nach und nach verbesserten und selten eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin erforderten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, (siehe Abschnitt 4.5) oder bei denen

ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Canagliflozin erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen, Laboruntersuchungen, einschließlich Nierenfunktionstests) und der Serumelektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Glucose-Überwachung in Betracht gezogen werden.

#### Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Dapagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Dapagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Dapagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

#### Hämatokrit-Erhöhung

Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

### Ältere Menschen (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel höher sein, sie werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Diuretika behandelt und haben eher eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie), berichtet. Zusätzlich wurden bei diesen Patienten größere Abnahmen der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Genitale Pilzinfektionen

In Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT<sub>2</sub>-)Hemmung mit erhöhter UGE, wurden in klinischen Studien bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die entweder von einem Arzt verschrieben wurden oder, unter Fortsetzung der Behandlung mit Invokana, durch Selbstbehandlung erfolgten.

### Herzinsuffizienz

Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (*New York Heart Association*)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.

### Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Urin-Glucose-Test bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, positiv aus.

### Lactoseintoleranz

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämie verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogen erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Canagliflozin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin

Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glucuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glucuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glycoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) transportiert.

Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und der Spitzenkonzentration ( $C_{\max}$ ) von

Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern.

Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine CrCl  $\geq 60$  ml/min aufweisen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Dosiserhöhung auf 300 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl von 45 ml/min bis  $< 60$  ml/min, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einnehmen, eine gleichzeitige Therapie mit einem UGT-Enzym-Induktor erhalten und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, sollten andere Blutzucker-senkende Therapien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cholestyramin kann möglicherweise die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Um eine mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren, sollte die Einnahme von Canagliflozin mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Gallensäurenbinders erfolgen.

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin nicht durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid verändert wird.

#### Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel

*Digoxin:* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 7 Tage mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin gefolgt von 0,25 mg täglich für 6 Tage, führte zu einem 20%igen Anstieg der AUC und einem 36%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde gezeigt, dass Canagliflozin P-gp *in vitro* hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.

*Dabigatran:* Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (einem P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Dabigatran-Konzentrationen durch Canagliflozin erhöht sein können, sollte eine Überwachung erfolgen (auf Anzeichen für Blutungen oder Anämie), wenn Dabigatran mit Canagliflozin kombiniert wird.

*Simvastatin:* Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 6 Tage mit einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 12%igen Anstieg der AUC und einem 9%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Simvastatinsäure. Die Erhöhungen der Bioverfügbarkeit von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Arzneimitteln, die durch BCRP transportiert werden, z.B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Arzneimittel gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.

In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im *Steady-state* keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetiken von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

#### Wirkstoff/Beinflussung von Labortests

##### 1,5-AG-Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Spiegel verringern. Die Bestimmung von 1,5-AG ist deshalb keine zuverlässige Methode zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle. Daher sollten keine 1,5-AG-Assays zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen,

verwendet werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG-Assays zu kontaktieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Canagliflozin/Metabolite sowohl in die Milch übergehen als auch pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und juvenilen Ratten, die Canagliflozin ausgesetzt waren, haben (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Canagliflozin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Die Auswirkung von Canagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Canagliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon angewendet wird sowie auf das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel, wie z. B. posturaler Schwindel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes evaluiert, die 3.139 Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg und 3.506 Patienten, die mit Canagliflozin 300 mg behandelt wurden, umfassten. Die Patienten erhielten das Arzneimittel in neun doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien.

Die primäre Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte anhand einer gepoolten Analyse (n=2.313) von vier 26-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Metformin und Pioglitazon). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff, vulvovaginale Kandidosen, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie (z. B. Miktionshäufigkeit). Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch bei  $\geq 0,5\%$  aller in diesen Studien mit Canagliflozin behandelten Patienten führten, waren vulvovaginale Kandidosen (0,7% der Patientinnen) und Balanitis oder Balanoposthitis (0,5% der Patienten). Zur Bewertung der berichteten Nebenwirkungen und Identifizierung der Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) wurden zusätzliche Sicherheitsanalysen der Daten (einschließlich der Langzeitdaten) von dem gesamten Studienprogramm mit Canagliflozin (plazebo- und aktiv kontrollierte Studien) durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 basieren auf der gepoolten Analyse der oben beschriebenen vier 26-wöchigen plazebokontrollierten klinischen Studien (n=2.313). Nebenwirkungen berichtet aus weltweiter Anwendung nach Markteinführung von Canagliflozin sind ebenso in der Tabelle enthalten. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten  $< 1/10.000$ , nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus plazebokontrollierten Studien<sup>a</sup> und aus Erfahrung nach Markteinführung**

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Selten	Diabetische Ketoazidose**
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	
Gelegentlich	posturaler Schwindel*, Synkope*
<b><i>Gefäßkrankungen</i></b>	
Gelegentlich	Hypotonie*, orthostatische Hypotonie*
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	
Häufig	Obstipation, Durst <sup>b</sup> , Nausea
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>	
Gelegentlich	Ausschlag <sup>c</sup> , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem <sup>d</sup>
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>	
Gelegentlich	Knochenbrüche <sup>e</sup>
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie <sup>f</sup> , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet) <sup>f</sup>
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></b>	
Sehr häufig	vulvovaginale Kandidose*** <sup>g</sup>
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis*** <sup>h</sup>
<b><i>Untersuchungen</i></b>	
Häufig	Dyslipidämie <sup>i</sup> , erhöhtes Hämatokrit*** <sup>j</sup>
Gelegentlich	erhöhtes Kreatinin im Blut*** <sup>k</sup> , erhöhter Harnstoff im Blut*** <sup>l</sup> , erhöhtes Kalium im Blut*** <sup>m</sup> , erhöhtes Phosphat im Blut <sup>n</sup>

\* Mit Bezug auf einen Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

\*\* Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>a</sup> Die Sicherheitsdatenprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion; älteren Patienten [ $\geq 55$  Jahre bis  $\leq 80$  Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

<sup>b</sup> Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

<sup>c</sup> Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein.

- 
- <sup>d</sup> Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin.
- <sup>e</sup> Knochenbrüche wurden in 0,7% und 0,6% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg *versus* 0, 3% unter Placebo berichtet. Für weitere Informationen siehe Abschnitt „Knochenbrüche“.
- <sup>f</sup> Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.
- <sup>g</sup> Vulvovaginalkandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.
- <sup>h</sup> Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, *Candida*-Balanitis, und genitale Pilzinfektion ein.
- <sup>i</sup> Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betragen beim Gesamtcholesterin unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg *versus* Placebo 3,4% und 5,2% *versus* 0,9%, beim HDL-Cholesterin 9,4% und 10,3% *versus* 4,0%, beim LDL-Cholesterin 5,7% und 9,3% *versus* 1,3%, beim Nicht-HDL-Cholesterin 2,2% und 4,4% *versus* 0,7%, und bei den Triglyceriden 2,4% und 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>j</sup> Die durchschnittlichen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betragen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.
- <sup>k</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betragen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.
- <sup>l</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betragen 17,1% bzw. 18% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Placebo.
- <sup>m</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betragen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.
- <sup>n</sup> Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betragen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg und 1,1% unter Placebo. Die Inzidenz war in den beiden aktiv kontrollierten Studien unter Behandlung mit Canagliflozin mit denen der Komparatoren vergleichbar.

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie, in der die Patienten generell älter waren und eine höhere Rate Diabetes-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel 2,8% unter Canagliflozin 100 mg, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg und 1,9% unter Placebo.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen wurde, unter Einschluss beider Canagliflozin-Dosen, eine größere gepoolte Analyse der Patientendaten (n=9.439) aus acht kontrollierten Phase-3-Studien durchgeführt. In dieser gepoolten Analyse wiesen Patienten mit Schleifendiuretika, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Für Patienten mit Schleifendiuretika betragen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betragen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betragen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie und der größeren gepoolten Analyse waren Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen bezogen auf einen Volumenmangel unter Canagliflozin nicht erhöht.

#### Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

Wenn als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Metformin angewendet, war die Hypoglykämie-Häufigkeit in den Behandlungsgruppen einschließlich Placebo gering (annähernd 4%). Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Insulintherapie wurden bei 49,3%, 48,2% bzw. 36,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden,

Hypoglykämien beobachtet. Schwerwiegende Hypoglykämien traten bei 1,8%, 2,7% bzw. 2,5% der Patienten auf, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden. Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie wurden Hypoglykämien bei 4,1%, 12,5% bzw. 5,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion), wurde bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei mit Placebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte zu vulvovaginalen Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erlitten 2,3% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,7% aller Patientinnen die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer vulvovaginalen Kandidose ab (siehe Abschnitt 4.4).

*Candida*-Balanitis oder Balanoposthitis wurde bei 4,2% der mit Canagliflozin 100 mg und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Von den Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet, und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

#### Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden, verglichen mit 4,0% unter Placebo, unter 100 mg und 300 mg Canagliflozin häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig mit keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen. Die Patienten sprachen auf eine Standardtherapie unter Fortsetzung der Behandlung mit Canagliflozin an.

#### Knochenbrüche

In einer kardiovaskulären Studie mit 4.327 Patienten mit bekanntem oder hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung lagen die Inzidenzraten für Knochenbrüche bei 1,6, 1,6 und 1,1 pro 100 Patientenjahre bei Einnahme von 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin bzw. Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ-2-Diabetes-Studien mit Canagliflozin, in die ca. 5.800 Patienten eingeschlossen waren, wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Menschen ( $\geq 65$ Jahre)

Bei einer gepoolten Analyse von acht plazebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien entsprach das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten im Allgemeinen dem der jüngeren Patienten. Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren hatten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) mit Inzidenzen von 4,9%, 8,7% und 2,6% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. in der Placebogruppe. Unter Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg wurden Abnahmen der eGFR (-3,6% bzw. -5,2%) im Vergleich zur Placebogruppe (-3,0%) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder $CrCl < 60$ ml/min)

Patienten mit einer Ausgangs-eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder CrCl  $< 60$  ml/min) hatten mit Inzidenzen von 4,7%, 8,1% und 1,5% unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Gesamtinzidenz erhöhter Serum-Kalium-Werte war mit Inzidenzen von 7,5%, 12,3% und 8,1% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehend und erforderten keine besonderen Maßnahmen.

Unter beiden Canagliflozin-Dosen wurde ein Anstieg des Serum-Kreatinins von 10-11% und des BUN von annähernd 12% beobachtet. Der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine größere Abnahme der eGFR (> 30%) auftrat, betrug 9,3%, 12,2% und 4,9% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. unter Placebo. Zum Studienendpunkt wiesen 3,0% der Patienten unter Canagliflozin 100 mg, 4,0% unter Canagliflozin 300 mg und 3,3% unter Placebo solche Abnahmen auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Einzel Dosen bis zu 1.600 mg Canagliflozin bei gesunden Probanden und Canagliflozin 300 mg zweimal täglich über 12 Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden generell gut vertragen.

#### Therapie

Im Fall einer Überdosierung ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierter Materialien aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, falls erforderlich. Canagliflozin wurde bei einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX11

#### Wirkmechanismus

Für die Rück-Resorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem tubulären Lumen ist der SGLT2-Transporter, der in den proximalen Nierentubuli exprimiert wird, verantwortlich. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes eine erhöhte Rück-Resorption renaler Glucose aufweisen, die zu den anhaltend erhöhten Blut-Glucose-Konzentrationen beitragen. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rück-Resorption gefilterter Glucose und senkt die renale Schwelle für Glucose [(RT<sub>G</sub> (*renal threshold for glucose*))]. Dabei erhöht es die UGE und senkt die erhöhten Plasmaglucose-Konzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus. Die erhöhte UGE durch SGLT2-Hemmung drückt sich auch in einer osmotischen Diurese aus, wobei die diuretische Wirkung zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Die Erhöhung der UGE resultiert in einem Kalorienverlust und demzufolge, wie es in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Der Mechanismus von Canagliflozin, die UGE zu erhöhen und die Plasmaglucose unmittelbar zu senken erfolgt Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellenfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort auf die Betazellen-Insulin-Sekretion bei einer Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg vor einer Mahlzeit eine höhere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion als bei der 100-mg-Dosis beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die Hemmung des lokalen intestinalen SGLT1 (einem wichtigen intestinalen Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit

den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter Inhibitor des lokalen SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden dosisabhängige Senkungen der  $RT_G$  und Erhöhungen der UGE beobachtet. Beginnend mit einem Anfangswert der  $RT_G$  von annähernd 13 mmol/l wurde unter der Tagesdosis von 300 mg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Phase-1-Studien eine maximale Suppression der 24-stündigen mittleren  $RT_G$  bis annähernd 4 mmol/l bis 5 mmol/l gesehen. Dies lässt ein geringes Risiko für eine behandlungsinduzierte Hypoglykämie vermuten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die einmal täglich mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, führten die Senkungen der  $RT_G$  über die Phase-I-Studien zu einer erhöhten UGE im Bereich von 77 g/Tag bis 119 g/Tag. Die festgestellte UGE wird in einen Kalorienverlust von 308 kcal/Tag bis 476 kcal/Tag übersetzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden die Senkungen der  $RT_G$  und Erhöhungen der UGE über eine Dosierungsperiode von 26 Wochen beibehalten. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen < 400 ml bis 500 ml) gesehen, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde vorübergehend durch Canagliflozin erhöht (im Vergleich zum Ausgangswert um 19% an Tag 1, um sich bis Tag 2 auf 6% und bis Tag 13 auf 1% zu verbessern). Sie wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration von annähernd 20% begleitet.

In einer Einzeldosis-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten verzögerte die Behandlung mit 300 mg vor einer Mischkost die intestinale Glucoseresorption und reduzierte die postprandiale Glucose sowohl durch einen renalen als auch einen nicht-renalen Mechanismus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Invokana auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Die ethnische Verteilung umfasste 72% Weiße, 16% asiatischer Herkunft, 4% Farbige und 8% andere Gruppen. 16,5% der Patienten waren Hispanier. Annähernd 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ein Alter  $\geq$  65 Jahre und 510 Patienten ein Alter  $\geq$  75 Jahre hatten. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden 1.085 Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ausgewertet.

#### Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde in der Monotherapie, in der dualen Therapie mit Metformin, in der dualen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und Pioglitazon und in der Kombinationstherapie mit Insulin untersucht (Tabelle 2). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich  $HbA_{1c}$ , dem Prozentsatz der Patienten, die einen  $HbA_{1c}$  < 7% erreichten, der Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Nüchtern-Plasmaglucoese (*fasting plasma glucose*, FPG) sowie der 2-Stunden-postprandialen Glucose (PPG) klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich wurden in Relation zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus plazebokontrollierten klinischen Studien<sup>a</sup>**

Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		Plazebo (n=192)
	100 mg (n=195)	300 mg (n=197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,06	8,01	7,97

Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,77	-1,03	0,14
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	85,9	86,9	87,5
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	N/A <sup>c</sup>
<b>Duale Therapie mit Metformin (26 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin</b>		<b>Plazebo + Metformin (n=183)</b>
	<b>100 mg (n=368)</b>	<b>300 mg (n=367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	7,94	7,95	7,96
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff</b>		<b>Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)</b>
	<b>100 mg (n=157)</b>	<b>300 mg (n=156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	N/A <sup>c</sup>
<b>Kombinationstherapie mit Insulin<sup>d</sup> (18 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Insulin</b>		<b>Plazebo + Insulin (n=565)</b>
	<b>100 mg (n=566)</b>	<b>300 mg (n=587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20

Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.

<sup>b</sup> p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo.

<sup>c</sup> Nicht zutreffend (*Not applicable*).

<sup>d</sup> Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben präsentierten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen dualen Substudie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Triple-Therapie-Studie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden im Allgemeinen mit denen, die in anderen Studien beobachtet wurden, vergleichbar.

#### Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimperid in dualer Therapie mit Metformin und in Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit Sitagliptin verglichen (Tabelle 3). Canagliflozin 100 mg erzielte in dualer Therapie mit Metformin verglichen mit Glimperid ähnliche Reduktionen des HbA<sub>1c</sub> vom Ausgangswert. Canagliflozin 300 mg zeigte stärkere Reduktionen (p < 0,05) und damit Nicht-Unterlegenheit. Bei einem kleineren Patientenanteil, der mit Canagliflozin 100 mg (5,6%) oder Canagliflozin 300 mg (4,9%) behandelt wurde, trat über den Behandlungsraum über 52 Wochen im Vergleich zu der Gruppe, die mit Glimperid behandelt wurde (34,2%) mindestens eine hypoglykämische Episode/ein Ereignis auf. In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg mit Sitagliptin 100 mg in einer Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurde, zeigte Canagliflozin Nicht-Unterlegenheit (p < 0,05) und in Relation zu Sitagliptin überlegene Reduktionen des HbA<sub>1c</sub> (p < 0,05). Die Inzidenz von Hypoglykämie-Episoden/Ereignissen betrug für Canagliflozin 300 mg und für Sitagliptin 100 mg 40,7% bzw. 43,2%. Sowohl im Vergleich zu Glimperid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien<sup>a</sup>**

<b>Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimperid (52 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin + Metformin</b>		<b>Glimperid (titriert) + Metformin (n=482)</b>
	<b>100 mg (n=483)</b>	<b>300 mg (n=485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz zu Glimperid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	N/A <sup>c</sup>
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0

Differenz zu Glimperid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	N/A <sup>c</sup>
<b>Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)</b>			
	<b>Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)</b>	<b>Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13	
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66	
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)	N/A <sup>c</sup>	
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% erreichten</b>	47,6	35,3	
<b>Körpergewicht</b>			
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6	
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3	
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)	N/A <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> Nicht zutreffend (*Not applicable*).

<sup>d</sup> p < 0,001.

### Besondere Patientengruppen

In drei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zu der bestehenden Diabetes-Behandlung der Patienten (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) hinzugefügt.

### Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis zum Alter von < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter der derzeitigen Diabetes-Behandlung (Blutzucker-senkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 26 Wochen teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden statistisch signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von -0,57% und -0,70% unter 100 mg bzw. 300 mg (p < 0,001) gesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

In einer gepoolten Analyse von Patienten (n=721) mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erbrachte für Canagliflozin im Vergleich zu Plazebo eine klinisch bedeutsame Reduktion des HbA<sub>1c</sub> von -0,47% unter Canagliflozin 100 mg und -0,52% unter Canagliflozin 300 mg. Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, die mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Plazebo durchschnittliche prozentuale Verbesserungen des Körpergewichts von 1,8% und 2,0% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

Die Mehrheit der Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren auf Insulin und/oder einen Sulfonylharnstoff eingestellt (85% [614/721]). Wenn Canagliflozin Insulin und/oder dem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, wurde ein Anstieg der Hypoglykämie-Episoden/Ereignisse gesehen, der mit dem erwarteten Hypoglykämie-Anstieg unter einer nicht mit

Hypoglykämien assoziierten Substanz konsistent ist, wenn diese Insulin und/oder einem Sulphonylharnstoff hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.8).

#### Nüchtern-Plasmaglucose

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln im Vergleich zu Plazebo in einer mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert der FPG von -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hin aufrechterhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

#### Postprandiale Glucose

Durch Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und reduzierten postprandialen Glucoseexkursionen reduzierte Canagliflozin als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln bei einer Mischkost-Belastung die postprandiale Glucose (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l unter 300 mg.

#### Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg als Monotherapie, duale oder Triple-Therapie resultierte in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo in einer statistisch signifikanten Verbesserung des prozentualen Körpergewichts. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimperid und Sitagliptin verglichen wurde, betragen die anhaltenden und statistisch signifikanten durchschnittlichen Reduktionen des prozentualen Körpergewichts für Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin -4,2% und -4,7% für Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg in Vergleich zu der Kombination von Glimperid und Metformin (1,0%). Für Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betragen sie -2,5% in Vergleich zu Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (0,3%).

Eine Teilmenge der Patienten (n=208) aus der aktiv kontrollierten Studie mit der dualen Therapie mit Metformin, die sich einer dualen Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominalen Computertomographie(CT)-Scans zur Bewertung der Körperzusammensetzung unterzogen, zeigte, dass nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse bei vergleichbarem Verlust des viszeralen und subkutanen Fetts zurückzuführen ist. Zweihundertelf (211) Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten nahmen an der Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA-Analyse teil. Diese zeigte, dass, im Vergleich zu Plazebo, nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts, der mit Canagliflozin assoziiert ist, auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen ist. Es wurden keine bedeutsamen Änderungen der Knochendichte der trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

#### Kardiovaskuläre Sicherheit

Es wurde eine vorläufige, vorab spezifizierete Metaanalyse bzgl. adjustierter bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse bei 9.632 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 durchgeführt, in die auch 4.327 Patienten (44,9%) mit kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aus einer laufenden kardiovaskulären Studie eingeschlossen waren. Die Hazard-Ratio für Canagliflozin (beide Dosen gepoolt) *versus* kombinierten aktiven und Plazebo-Komparatoren betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte), 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Deshalb lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die 100-mg- und 300-mg-Dosen waren ähnlich.

#### Blutdruck

In plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu Plazebo (-0,1 mmHg) in mittleren Reduktionen des systolischen Blutdrucks von -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg. Beim diastolischen Blutdruck gab es unter Canagliflozin 100 mg und

300 mg mit mittleren Änderungen von -2,1 mmHg und -2,5 mmHg im Vergleich zu Placebo (-0,3 mmHg) einen geringeren Effekt. Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

#### Patienten mit einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von > 10% bis ≤ 12%

Eine Substudie mit Canagliflozin als Monotherapie an Patienten mit einem Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> von > 10% bis ≤ 12% erbrachte Reduktionen des Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> (nicht Placebo-adjustiert) von -2,13% und -2,56% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Canagliflozin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist im Wesentlichen bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes ähnlich. Nach einer oralen Einfachgabe einer 100-mg- und 300-mg-Dosis bei gesunden Probanden wurde Canagliflozin schnell resorbiert, wobei Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T<sub>max</sub>) 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme auftraten. Plasma C<sub>max</sub> und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosisbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis. Die scheinbare terminale Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) (als mittlere ± Standardabweichung ausgedrückt) betrug 10,6 ± 2,13 Stunden und 13,1 ± 3,28 Stunden für die 100-mg- bzw. 300-mg-Dosis. Der *Steady-state* wurde nach einer einmal täglichen Gabe einer Dosis von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Canagliflozin zeigt keine zeitabhängige Pharmakokinetik und akkumulierte im Plasma bis zu 36% nach Mehrfachgabe von 100 mg und 300 mg.

#### Resorption

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Canagliflozin beträgt ca. 65%. Die Einnahme von Canagliflozin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin. Deshalb kann Invokana mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Aufgrund des Potentials, die postprandialen Plasmaglukose-Exkursionen durch eine verzögerte intestinale Glucoseresorption zu reduzieren, wird jedoch empfohlen, Invokana vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

#### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Canagliflozin im *Steady-state* nach intravenöser Infusion einer Einzeldosis bei gesunden Probanden betrug 119 Liter, was auf eine extensive Gewebeverteilung schließen lässt. Canagliflozin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (99%), hauptsächlich an Albumin. Die Proteinbindung ist von den Canagliflozin-Plasmakonzentrationen unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

#### Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die *O*-Glucuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven *O*-Glucuronid-Metaboliten glucuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin ist beim Menschen minimal (ca. 7%).

In *In-vitro*-Studien hemmte Canagliflozin weder Cytochrom P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 noch induzierte es CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 oder CYP3A4 bei Konzentrationen, welche über dem therapeutischen Bereich lagen. *In vivo* wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf CYP3A4 beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

#### Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis <sup>14</sup>C-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0%, und 3,2% der verabreichten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als

O-glucuronidierter Metabolit in den Fäzes wieder aufgefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

Annähernd 33% der verabreichten radioaktiven Dosis wurden mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich als O-Glucuronid-Metabolite (30,5%). Weniger als 1% der Dosis wurde als unverändertes Canagliflozin mit dem Urin ausgeschieden. Die renale Clearance der 100-mg- und 300-mg-Dosen von Canagliflozin lag im Bereich von 1,30 ml/min bis 1,55 ml/min.

Canagliflozin ist mit der mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min bei intravenöser Gabe an gesunde Probanden eine Substanz mit niedriger Clearance.

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin wurde in einer offenen Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg an Probanden mit unterschiedlichen Stadien einer Nierenfunktionsstörung (Klassifizierung anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) im Vergleich zu gesunden Probanden evaluiert. Die Studie umfasste 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl 50 ml/min bis  $<$  80 ml/min) 8 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 ml/min bis  $<$  50 ml/min) und 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl  $<$  30 ml/min) sowie 8 Patienten mit ESRD unter Hämodialyse.

Die  $C_{\max}$  von Canagliflozin war bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung um 13%, 29%, und 29% erhöht, jedoch nicht bei Hämodialyse-Patienten. Im Vergleich zu gesunden Probanden war die Plasma-AUC von Canagliflozin bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung um ca. 17%, 63% bzw. 50% erhöht, war jedoch bei Patienten mit ESRD und gesunden Probanden ähnlich.

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betragen die geometrischen mittleren  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\infty}$ -Relationen von Canagliflozin nach Einnahme einer Einzeldosis von Canagliflozin 300 mg bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse A (leicht eingeschränkte Leberfunktion) 107% bzw. 110% und bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse B (mäßig eingeschränkte Leberfunktion) 96% bzw. 111%.

Diese Unterschiede werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion der Child-Pugh-Klasse C (schwer) liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

##### Ältere Menschen ( $\geq$ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

##### Kinder und Jugendliche

Studien, die die Pharmakokinetik von Canagliflozin bei Kindern und Jugendlichen charakterisieren, wurden bisher nicht durchgeführt.

##### Andere besondere Patientengruppen

###### Pharmakogenetik

Sowohl UGT1A9 als auch UGT2B4 unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Bei einer gepoolten Analyse klinischer Daten wurden bei UGT1A9\*1/\*3- bzw. UGT2B4\*2/\*2-Trägern Erhöhungen der Canagliflozin-AUC von 26% bzw. 18% beobachtet. Es wird nicht angenommen, dass diese Erhöhungen der Canagliflozin-Exposition von klinischer Relevanz sind. Die Auswirkungen sind bei Homozygotie (UGT1A9\*3/\*3, Häufigkeit  $<$  0,1%) wahrscheinlich ausgeprägter, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder Body Mass Index keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Canagliflozin zeigte bei Ratten unter Expositionen, die dem bis zu 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprachen, keine Wirkungen auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-fach und 19-fach höher als die klinischen Expositionen der 100- und 300-mg-Dosen waren, Ossifikationsverzögerungen der metatarsalen Knochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Calcium-Homöostase zurückgeführt werden können. Ossifikationsverzögerungen wurden auch bei der Kombination von Canagliflozin und Metformin beobachtet. Diese waren bei Canagliflozin-Expositionen, die 43-mal bzw. 12-mal höher waren als die klinischen Expositionen bei den 100-mg- und 300-mg-Dosen, ausgeprägter als unter Metformin alleine.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Gabe von Canagliflozin in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht gemäß der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen einer  $\geq 5,9$ -Fachen Canagliflozin-Exposition beim Menschen) an weibliche Ratten von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die Maternaltoxizität beschränkte sich auf eine verminderte Zunahme des Körpergewichts.

Eine Studie mit juvenilen Ratten, die Canagliflozin postnatal von Tag 1 bis Tag 90 erhielten, zeigte im Vergleich zu den Wirkungen in adulten Ratten keine erhöhte Sensitivität. Jedoch wurde eine Dilatation des Nierenbeckens mit einem *No Observed Effect Level* (NOEL) bei Expositionen beobachtet, die dem 2,4-Fachen bzw. 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei den 100- bzw. 300-mg-Dosen entsprachen. Diese war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Regenerationsphase nicht vollständig reversibel. Die persistierenden Nierenbefunde bei juvenilen Ratten sind höchstwahrscheinlich auf die reduzierte Fähigkeit der sich entwickelnden Rattennieren zurückzuführen, die erhöhten Canagliflozin-induzierten Urinvolumina zu bewältigen, da sich die funktionelle Reifung der Rattennieren über das Alter von 6 Wochen hinaus vollzieht.

Canagliflozin erhöhte in einer 2-jährigen Studie, in der männliche und weibliche Ratten Dosen von 10, 30 und 100 mg/kg erhielten, nicht die Tumorzinzidenz. Basierend auf der AUC-Exposition betrug die höchste Dosis mit 100 mg/kg bis zum 14-Fachen der klinischen Dosis von 300 mg. Canagliflozin erhöhte bei männlichen Ratten unter allen getesteten Dosen (10, 30 und 100 mg/kg) die Inzidenz testikulärer Leydigzellen-Tumoren. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht die niedrigste Dosis von 10 mg/kg dem ca. 1,5-Fachen der klinischen Dosis von 300 mg. Die höheren Canagliflozin-Dosen (100 mg/kg) erhöhten bei männlichen und weiblichen Ratten die Inzidenzen von Phäochromozytomen und tubulären Nierentumoren. Auf der AUC-Exposition basierend entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und tubuläre Nierentumoren annähernd dem 4,5-Fachen einer Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen mechanistischen Studien gelten Leydigzellen- und tubuläre Nierentumoren sowie Phäochromozytome als rattenspezifisch. Die Canagliflozin-induzierten tubulären Nierentumoren und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge einer intestinalen SGLT1-inhibitorischen Aktivität von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. Klinische mechanistische Studien haben beim Menschen bei Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption gezeigt. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, ein bei der Entwicklung von Tumoren aus Leydigzellen in Ratten bekannter Mechanismus. In einer 12-wöchigen klinischen Studie erhöhte sich das nicht-stimulierte LH bei mit Canagliflozin behandelten männlichen Patienten nicht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol (3350)  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid/Aluminium (PVC/Alu).  
Packungsgrößen mit 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/884/005 (10 Tabletten)  
EU/1/13/884/006 (30 Tabletten)  
EU/1/13/884/007 (90 Tabletten)

EU/1/13/884/008 (100 Tabletten)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italien

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 100 mg Filmtabletten  
Invokana 300 mg Filmtabletten  
Canagliflozin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 100 mg Canagliflozin.  
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H<sub>2</sub>O entsprechend 300 mg Canagliflozin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Für weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette.  
10 x 1 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtabletten  
90 x 1 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/884/001 (100 mg - 10 Tabletten)  
EU/1/13/884/002 (100 mg - 30 Tabletten)  
EU/1/13/884/003 (100 mg - 90 Tabletten)  
EU/1/13/884/004 (100 mg - 100 Tabletten)  
EU/1/13/884/005 (300 mg - 10 Tabletten)  
EU/1/13/884/006 (300 mg - 30 Tabletten)  
EU/1/13/884/007 (300 mg - 90 Tabletten)  
EU/1/13/884/008 (300 mg - 100 Tabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Invokana 100 mg  
Invokana 300 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Invokana 100 mg Tabletten  
Invokana 300 mg Tabletten  
Canagliflozin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Invokana 100 mg Filmtabletten Invokana 300 mg Filmtabletten Canagliflozin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Invokana und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Invokana beachten?
3. Wie ist Invokana einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Invokana aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Invokana und wofür wird es angewendet?

Invokana enthält den Wirkstoff Canagliflozin, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die „Blutzucker-senkende Arzneimittel“ genannt werden.

„Blutzucker-senkende Arzneimittel“ sind Arzneimittel, die von Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes angewendet werden.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Zuckermenge, die von Ihrem Körper in Ihren Urin ausgeschieden wird, erhöht. Das senkt Ihren Blutzuckerspiegel.

Invokana kann allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln [wie Metformin, Insulin, einem DPP-4-Inhibitor (wie Sitagliptin, Saxagliptin oder Linagliptin), einem Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glipizid) oder Pioglitazon], die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihres Typ-2-Diabetes zur Senkung des Blutzuckerspiegels angewendet haben, eingenommen werden. Möglicherweise nehmen Sie bereits eines oder mehrere dieser Arzneimittel zur Behandlung Ihres Typ-2-Diabetes ein.

Es ist wichtig, die Ratschläge, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal über die Ernährung und Bewegung gegeben hat, immer einzuhalten.

#### Was ist Typ-2-Diabetes?

Typ-2-Diabetes ist ein Zustand, in dem Ihr Körper nicht genug Insulin herstellt und das Insulin, das Ihr Körper herstellt, nicht so wirkt wie es sollte. Ihr Körper kann auch zu viel Zucker herstellen. Wenn das geschieht, häuft sich Zucker (Glucose) in Ihrem Blut an. Dies kann wiederum zu ernsthaften

medizinischen Erkrankungen, wie Herzerkrankung, Nierenerkrankung, Erblindung und Amputation führen.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Invokana beachten?**

### **Invokana darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Canagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen und während der Behandlung:

- was Sie tun können, um einem Flüssigkeitsmangel (Dehydrierung) vorzubeugen.
- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben – der Typ, der üblicherweise beginnt, wenn man jung ist und dadurch gekennzeichnet ist, dass der Körper kein Insulin produzieren kann
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus: Rascher Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen, Bauchschmerzen, übermäßiger Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrung, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geschmack im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes. Diese Symptome könnten Anzeichen für eine „diabetische Ketoazidose“ sein – eine Komplikation, die Sie bei Diabetes bekommen können wegen einer erhöhten „Ketonkörper“-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, die in Laboruntersuchungen festgestellt werden kann. Das Risiko für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose kann erhöht sein bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Dehydratisierung (Verlust von zu viel Körperflüssigkeit), plötzlichen Verringerungen der Insulindosis oder einem höheren Insulinbedarf aufgrund einer größeren Operation oder einer schweren Erkrankung.
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine Komplikation beim Diabetes mit hohem Blutzucker, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit/Nausea oder Erbrechen) haben. Invokana darf zur Behandlung dieses Zustands nicht angewendet werden.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben
- wenn Sie jemals eine schwere Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten oder wenn Sie jemals einen Schlaganfall hatten
- wenn Sie auf Arzneimittel zur Blutdrucksenkung (Antihypertonika) eingestellt sind und jemals einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) hatten. Weitere Informationen finden Sie unter „Einnahme von Invokana zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Wenn einer der oben beschriebenen Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### **Nierenfunktion**

Bevor und während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wird Ihre Nierenfunktion mittels eines Bluttests untersucht werden.

### **Zucker im Urin**

Aufgrund der Wirkungsweise dieses Arzneimittels wird Ihr Test auf Zucker (Glucose) im Urin positiv sein, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

Invokana wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **Einnahme von Invokana zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund

hierfür ist, dass dieses Arzneimittels die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Umgekehrt können auch einige andere Arzneimittel die Wirkungsweise dieses Arzneimittels beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- andere Blutzucker-senkende Arzneimittel – entweder Insulin oder einen Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glipizid). Ihr Arzt möchte möglicherweise deren Dosis reduzieren, um zu vermeiden, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu sehr sinkt (Hypoglykämie)
- Arzneimittel, die angewendet werden, um Ihren Blutdruck zu senken (Antihypertonika), einschließlich Diuretika (Arzneimittel, die angewendet werden, um überschüssiges Wasser aus dem Körper zu entfernen, auch als „Wassertabletten“ bekannt), weil auch diese Arzneimittel Ihren Blutdruck durch Entfernen überschüssiger Flüssigkeit aus dem Körper senken können. Mögliche Symptome für einen zu hohen Flüssigkeitsverlust Ihres Körpers sind ganz oben in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ aufgelistet.
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)
- Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (Arzneimittel zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Efavirenz oder Ritonavir (ein Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose)
- Cholestyramin (ein Arzneimittel zur Verminderung des Cholesterinspiegels im Blut). Siehe Abschnitt 3, „Einnahme dieses Arzneimittels“
- Digoxin oder Digitoxin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzprobleme). Ihre Digoxin- oder Digitoxin-Blutspiegel müssen möglicherweise überprüft werden, wenn diese Arzneimittel mit Invokana eingenommen werden.
- Dabigatran (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung, das das Risiko einer Blutgerinnselbildung vermindert).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der ersten oder einer weiteren Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Invokana sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Möglichkeit, die Behandlung mit Invokana abzubrechen und Ihren Blutzucker zu kontrollieren.

Wenn Sie stillen, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, ob Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden oder mit dem Stillen aufhören möchten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Invokana hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen oder Fahrrad zu fahren und die Fähigkeit, Werkzeuge zu benutzen oder Maschinen zu bedienen. Es wurde jedoch über Schwindel oder Benommenheit berichtet, die Ihre Fähigkeit ein Kraftfahrzeug oder Fahrrad zu fahren und die Fähigkeit zum Handhaben oder Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen können.

Die Einnahme von Invokana mit anderen Diabetes-Arzneimitteln, Sulfonylharnstoffe genannt (wie Glimepirid oder Glipizid) oder Insulin können das Risiko eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) erhöhen. Die Symptome umfassen Verschwommensehen, kribbelnde Lippen, Zittern, Schwitzen, blasses Aussehen, Wechsel der Stimmung oder Gefühl der Ängstlichkeit oder des Verwirrtseins. Dies kann Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, ein Fahrzeug zu führen oder Fahrrad zu fahren und Werkzeuge zu benutzen oder Maschinen zu bedienen. Teilen Sie Ihrem Arzt so schnell wie möglich mit, wenn Sie Symptome eines niedrigen Blutzuckers haben.

### **Invokana enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Invokana einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel ist einzunehmen?**

- Die Anfangsdosis von Invokana beträgt eine 100-mg-Tablette jeden Tag. Ihr Arzt entscheidet, ob Ihre Dosis auf 300 mg erhöht werden kann.
- Ihr Arzt kann Ihre Dosis auf 100 mg festsetzen, wenn Sie ein Nierenproblem haben.
- Ihr Arzt wird Ihnen die Stärke verschreiben, die für Sie richtig ist.

#### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem halben Glas Wasser.
- Sie können Ihre Tablette mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen. Es ist am besten, Ihre Tablette vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen.
- Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Das wird Ihnen dabei helfen, sich zu erinnern, dass Sie sie einnehmen müssen.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt Canagliflozin zusammen mit einem Gallensäurenbinder wie Cholestyramin (ein Arzneimittel zur Cholesterin-Senkung) verschrieben hat, sollten Sie Canagliflozin mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden bis 6 Stunden nach dem Gallensäurenbinder einnehmen.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen Invokana möglicherweise zusammen mit einem anderen Blutzucker-senkenden Arzneimittel. Um die besten Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erreichen, denken Sie daran, alle Arzneimittel wie von Ihrem Arzt angewiesen einzunehmen.

#### **Ernährung und Bewegung**

Um Ihren Diabetes kontrollieren zu können, müssen Sie dennoch den Ernährungs- und Bewegungs-Ratschlägen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals folgen. Insbesondere wenn Sie Ihr Gewicht durch eine Ernährung für Diabetiker kontrollieren, setzen Sie dies während der Einnahme dieses Arzneimittels fort.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Invokana eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Invokana vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie ein sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein (zwei Dosen am selben Tag), um die vorherige Einnahme nachzuholen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Invokana abbrechen**

Ihr Blutzuckerspiegel kann ansteigen, wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Setzen Sie Invokana ab, und wenden Sie sich schnellstmöglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen haben:**

**Dehydratation (gelegentlich, kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)**

- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratation). Dies geschieht häufiger bei älteren Patienten (75 Jahre und älter), Patienten mit Nierenproblemen und Patienten, die Wassertabletten (Diuretika) einnehmen.  
Mögliche Symptome einer Dehydratation sind:
  - Benommenheits- und Schwindelgefühl
  - bewusstlos werden (Ohnmacht), beim Aufstehen unter Schwindel oder Ohnmacht leiden
  - ein sehr trockener oder klebriger Mund, ein starkes Durstgefühl
  - sich sehr schwach oder müde fühlen
  - wenig oder keinen Urin ausscheiden können
  - ein schneller Herzschlag

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:**

**Diabetische Ketoazidose, selten beobachtet (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen)**

Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen):

- erhöhte „Ketonkörper“-Konzentrationen in Ihrem Urin oder Blut
- rascher Gewichtsverlust
- Übelkeit oder Erbrechen
- Bauchschmerzen
- übermäßiger Durst
- schnelle und tiefe Atmung
- Verwirrtheit
- ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- süßlicher Geruch des Atems, süßlicher oder metallischer Geruch im Mund oder veränderter Geruch des Urins oder Schweißes.

Dies kann unabhängig von Ihrem Blutzuckerspiegel auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Invokana zeitweise oder ganz zu beenden.

**Informieren Sie schnellstmöglichst Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:**

**Hypoglykämie (sehr häufig, kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)**

- zu niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) - bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glipizid).  
Mögliche Symptome eines zu niedrigen Blutzuckers sind:
  - Verschwommensehen
  - kribbelnde Lippen
  - Zittern, Schwitzen, blasses Aussehen
  - Wechsel der Stimmung oder Gefühl der Ängstlichkeit oder Verwirrtheit

Ihr Arzt wird Sie informieren, wie ein zu niedriger Blutzuckerspiegel behandelt wird und was zu tun ist, wenn Sie eines der oben genannten Symptome haben.

**Weitere Nebenwirkungen:**

**Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)**

- Hefepilzinfektion der Vagina.

**Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)**

- Hautausschlag oder Rötung des Penis oder der Vorhaut (Hefepilzinfektion)
- Harnwegsinfektionen
- Veränderungen beim Wasserlassen (einschließlich häufigeres Wasserlassen oder Ausscheidung größerer Harnmengen, Harndrang, nächtlicher Harndrang)
- Verstopfung
- Durstgefühl

- Übelkeit/Nausea
- Blutuntersuchungen können Änderungen der Blutfettspiegel (Cholesterin) und Erhöhungen der Menge an roten Blutkörperchen in Ihrem Blut (Hämatokrit) zeigen.

#### **Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)**

- Hautausschlag oder Hautrötung – diese können jucken und Hautknötchen, Nässen oder Blasenbildung einschließen
- Nesselsucht
- Blutuntersuchungen können Änderungen, die in Zusammenhang mit Ihrer Nierenfunktion stehen (Kreatinin oder Harnstoff) oder des Kaliumwertes zeigen
- Blutuntersuchungen können einen Anstieg Ihrer Phosphat-Werte im Blut zeigen
- Knochenbrüche
- Nierenversagen (vorwiegend als Folge übermäßigen Verlustes von Körperflüssigkeit).

#### **Nicht bekannt**

- schwere allergische Reaktion (kann Schwellung des Gesichts, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen einschließen, dies kann zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen).

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Invokana aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Invokana nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Packung, Anzeichen einer Fälschung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Invokana enthält**

- Der Wirkstoff ist Canagliflozin.
  - Jede Tablette enthält 100 mg oder 300 mg Canagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose, Magnesiumstearat und mikrokristalline Cellulose
  - Filmüberzug: Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum und Titandioxid (E171). Die 100-mg-Tabletten enthalten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

### Wie Invokana aussieht und Inhalt der Packung

- Invokana 100 mg Filmtabletten (Tabletten) sind gelb, kapselförmig, 11 mm lang, mit „CFZ“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.
- Invokana 300 mg Filmtabletten (Tabletten) sind weiß, kapselförmig, 17 mm lang, mit „CFZ“ auf der einen und „300“ auf der anderen Seite.

Invokana ist in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Aluminium erhältlich. Die Packungsgrößen sind Umkartons mit 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

### Hersteller

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {Monat/JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.