

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

Vokanamet 50 mg/850 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tablette ist pink, kapselförmig, 20 mm lang, schnell freisetzend, mit einem Film überzogen und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „358“ auf der anderen Seite versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Vokanamet ist basierend auf der derzeitigen Therapie des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei einer empfohlenen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin individuell festzulegen, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von Metformin zu überschreiten.

Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Vokanamet eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine

intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Vokanamet der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen.

Vor der Umstellung eines Patienten auf Vokanamet sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann eine Dosiserhöhung auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin sollte bei Patienten im Alter von ≥ 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 Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Vokanamet darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Vokanamet wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Klinische Erfahrungen mit Vokanamet bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Vokanamet sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
- mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer CrCl von $< 60 \text{ ml/min}$), (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4);
- akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können wie z. B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock (siehe Abschnitt 4.4);
- akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können wie z. B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock;
- Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen.

Diagnose

Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.

Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma $> 5 \text{ mmol/l}$ und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR).

Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Da Vokanamet Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] 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 beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (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 unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, 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 (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Vokanamet 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 unter Vokanamet einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Canagliflozin 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 Canagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Canagliflozin 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 Patienten (≥ 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 ≥ 75 Jahren unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin 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 eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision

durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.

CANAGLIFLOZIN

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogons erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Vokanamet 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-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (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 (Area under the curve, 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, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische

Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht 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_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, 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 (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, 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_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter 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, wie 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 Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung

1,5-AG Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glykämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren.

METFORMIN

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Da Vokanamet den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und

Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4).

Kationische Arzneimittel

Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die C_{max} um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Bestandteil von Vokanamet bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Studien mit kombinierter Anwendung der in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe bei laktierenden Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und dass sie pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten hatten, die Canagliflozin ausgesetzt waren (siehe Abschnitt 5.3). Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vokanamet sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

CANAGLIFLOZIN

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus evaluiert, darunter 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Zusätzlich wurde eine 18-wöchige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 2 zur zweimal täglichen Behandlung (Canagliflozin 50 mg oder 150 mg in Kombination mit Metformin 500 mg) an 279 Patienten durchgeführt, von denen 186 Patienten mit Canagliflozin als Add-on Therapie zu Metformin behandelt wurden.

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 einem 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 (erhöhte 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). Um die berichteten unerwünschten Ereignisse als Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) zu identifizieren, 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 Auflistung 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 nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOK) 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^a und aus Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*

Selten	Diabetische Ketoazidose**
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Posturaler Schwindel*, Synkope*
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie*, Orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst ^b , Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag ^c , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche ^e
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie ^f , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet)
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Vulvovaginale Kandidosen** ^g
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis** ^h
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie ⁱ , Erhöhte Hämatokritwerte** ^j
Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte** ^k , Erhöhte Harnstoffwerte im Blut** ^l , Erhöhte Kaliumwerte im Blut** ^m , Erhöhte Phosphatwerte im Blut ⁿ

* In Assoziation mit einem Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitt 4.4.

^a Die Sicherheitsprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion, älteren Patienten [≥ 55 Jahre bis ≤ 80 Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

^b Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

^c Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein.

^d Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

^e 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“.

^f Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

^g Vulvovaginale Kandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.

^h Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, Candida-Balanitis und genitale Pilzinfektion ein.

ⁱ Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg versus Placebo beim Gesamtcholesterin 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 Triglyzeriden 2,4% und 0,0% versus 7,6%.

^j Die mittleren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betrugen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.

^k Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betrugen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

^l Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betrugen 17,1% bzw. 18,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Placebo.

^m Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betrugen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.

ⁿ Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betrugen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Volumenmangel assoziierte Nebenwirkungen

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 mellitus-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen, die in Assoziation mit einem Volumenmangel auftraten, 2,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Bei den Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 30 bis < 60 ml/min betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 schwerwiegenden mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion) wurden bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei den mit Plazebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte über vulvovaginale Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erkrankten 2,3% an mehr als einer 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 einmal täglich und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten männlichen Patienten

berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Plazebo behandelten männlichen Patienten. Von den männlichen Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller männlichen Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über eine Phimose berichtet, und in einigen Fällen wurde eine Zirkumzision durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen unter Therapie mit 100 mg und 300 mg Canagliflozin einmal täglich wurden häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%) als unter Plazebo (4%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig und nicht mit einer Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. 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 und Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ 2 Diabetes Studien mit Canagliflozin mit ca. 5.800 Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In einer gepoolten Analyse von acht plazebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien entsprach das Sicherheitsprofil von Canagliflozin bei älteren Patienten im Allgemeinen dem der jüngeren Patienten. Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren hatten eine höhere Inzidenz von Volumenmangel-assoziierten Nebenwirkungen (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie): 4,9% und 8,7% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und Canagliflozin 300 mg einmal täglich *versus* 2,6% in der Plazebogruppe. Unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. Canagliflozin 300 mg einmal täglich wurden Abnahmen der eGFR (-3,6% bzw. -5,2%) im Vergleich zur Plazebogruppe (-3,0%) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Metformin

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen nach SOK (Systemorganklasse) und Häufigkeitskategorie aufgeführt, die unter Metformin als Monotherapie registriert wurden und unter Canagliflozin nicht auftraten. Die Häufigkeitskategorien basieren auf Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Laktatazidose, Vitamin-B ₁₂ -Mangel ^a
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Geschmacksstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten	Erythem, Pruritus, Urtikaria
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Abnorme Leberfunktionswerte, Hepatitis

^a Die Langzeitbehandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B₁₂-Resorption assoziiert, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastische Anämie) führt.

^b Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten bei Behandlungsbeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

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

Canagliflozin

Im Allgemeinen wurden Einzeldosen von bis zu 1.600 mg Canagliflozin von gesunden Probanden und 12-wöchige Therapien mit Canagliflozin 300 mg zweimal täglich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gut vertragen.

Metformin

Hypoglykämien wurden unter Metforminhydrochlorid in Dosierungen von bis zu 85 g nicht beobachtet; jedoch traten unter diesen Umständen Laktatazidosen auf. Hohe Überdosierung von Metformin oder Begleitrisiken können zur Laktatazidose führen. Die Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

Therapie

Im Fall einer Überdosierung mit Vokanamet ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierten Materials aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten erforderlich sind. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Canagliflozin wurde während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16

Wirkmechanismus

Vokanamet ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metforminhydrochlorid, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

CANAGLIFLOZIN

Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE 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 führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler 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 SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

METFORMIN

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.

Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet im Vergleich zu Canagliflozin plus Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen.

CANAGLIFLOZIN

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 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 ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Placebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien^a

Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Plazebo + Metformin (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7,94	7,95	7,96
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz <i>versus</i> Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Z ^c
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	

HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz <i>versus</i> Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz <i>versus</i> Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/Z ^c
Kombinationstherapie mit Insulin ^d (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		Plazebo + Insulin (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz <i>versus</i> Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz <i>versus</i> Plazebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/Z ^c

^a *Intent-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antiglykämischen *Rescue*-Therapie.

^b p<0,001 *versus* Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Veränderung *versus* Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme^a

	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	

HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte

^b p < 0,001 verglichen mit Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,013 verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimepirid (p < 0,05); damit erwies es sich als nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen (p < 0,05) und als überlegen (p < 0,05) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien^a

Als Dualtherapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)
	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6

% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz <i>versus</i> Glimpirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/Z ^c
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)	Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13	
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66	
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/Z ^c	
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3	
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6	
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3	
Differenz <i>versus</i> Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/Z ^c	

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen Rescue-Therapie.

^b p < 0,05.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,001.

Besondere Patientengruppen

In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet.

Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung (blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante (p < 0,001) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nüchtern-Plasma-Glucose

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

Postprandialer Blutzuckerspiegel

Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den postprandialen Blutzucker (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese

Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen.

Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Placebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7% in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%).

Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominalen Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer vorläufigen, vorab spezifizierten Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die *Hazard-Ratio* für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich.

Blutdruck

Einer Analyse von vier 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%

In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Placebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück.

METFORMIN

In der prospektiven randomisierten (UKPDS-)Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für

übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0023$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0034$).
- eine signifikante Senkung des absoluten Diabetes-bedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$.
- eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$).
- eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

VOKANAMET

In Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden erwiesen sich die Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg Kombinationstabletten als bioäquivalent zur Komedikation von Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten in den entsprechenden Stärken.

Die Anwendung von Vokanamet 150 mg/1000 mg zusammen mit Nahrungsmitteln führte nicht zu einer Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Canagliflozin. Die AUC von Metformin veränderte sich nicht; die mittlere Spitzenkonzentration von Metformin im Plasma nahm jedoch bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln um 16% ab. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich bei beiden Bestandteilen (2 Stunden für Canagliflozin und 1 Stunde für Metformin), wenn die Tabletten zum oder nach dem Essen eingenommen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch von Bedeutung sind. Da die Einnahme von Metformin zu einer Mahlzeit empfohlen wird, um die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Vokanamet ebenfalls zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um Metformin-assoziierten gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen.

CANAGLIFLOZIN

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Wesentlichen ähnlich. Canagliflozin wurde nach einmaliger oraler Anwendung von 100 mg und 300 mg an gesunde Probanden schnell resorbiert, die Spitzenkonzentrationen im Plasma wurden 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme (mediane t_{max}) erreicht. Plasma- C_{max} und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosierungsbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis an. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (ausgedrückt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) betrug $10,6 \pm 2,13$ Stunden und $13,1 \pm 3,28$ Stunden für die 100-mg- bzw. die 300-mg-Dosis. Das *Steady-state* wurde bei einmal täglicher Gabe von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Nach wiederholter Gabe von 100 mg und 300 mg Canagliflozin war die Pharmakokinetik der Substanz nicht zeitabhängig und die Akkumulation im Plasma betrug bis zu 36%.

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 der Substanz. Canagliflozin kann deshalb mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) von Canagliflozin im *Steady-state* nach einmaliger intravenöser Infusion 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 der Canagliflozin-Plasmakonzentration unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die O-Glukuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven O-Glukuronid-Metaboliten glukuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin findet beim Menschen nur in minimalem Umfang (ca. 7%) statt.

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

Elimination

Nach einmaliger oraler Anwendung von [14 C]-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0% und 3,2% der angewendeten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als O-glukuronidierter Metabolit in den Fäzes wiedergefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

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

Mit einer mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min nach intravenöser Anwendung an gesunde Probanden ist Canagliflozin eine Substanz mit niedriger Clearance.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer offenen Studie mit einmaliger Anwendung einer Dosis von 200 mg Canagliflozin wurde die Pharmakokinetik der Substanz bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen in unterschiedlichen Stadien (klassifiziert anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) mit den entsprechenden Werten bei gesunden Probanden verglichen. Die Studie umfasste 8 Personen mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$), 8 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} 50 \text{ ml/min}$ bis $< 80 \text{ ml/min}$), 8 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} 30 \text{ ml/min}$ bis $< 50 \text{ ml/min}$) und 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) sowie 8 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) unter Hämodialyse.

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

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betrugen die geometrischen mittleren $C_{\max}$ - und AUC-Werte von Canagliflozin nach einmaliger Einnahme von 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.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss 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 nicht durchgeführt.

Weitere 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 stärker ausgeprägt, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder *Body Mass Index* keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

METFORMIN

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Tablette Metforminhydrochlorid wird die $C_{\max}$ in ca. 2,5 Stunden ($t_{\max}$) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50-60%. Nach Einnahme einer oralen Dosis betrug die nichtresorbierte Fraktion, die in den Fäzes wiedergefunden wurde, 20-30%.

Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nichtlinear ist.

Bei Anwendung der empfohlenen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht; sie liegen im Allgemeinen unter $1 \mu\text{g/ml}$. In kontrollierten klinischen Studien stieg die $C_{\max}$ selbst nach Einnahme sehr hoher Dosen nicht über $5 \mu\text{g/ml}$ an.

Nahrungsmittel reduzieren das Ausmaß und in geringem Maße die Geschwindigkeit der Resorption von Metformin. Nach oraler Anwendung einer 850-mg-Tablette wurden eine um 40% niedrigere Spitzenkonzentration im Plasma, eine um 25% verminderte AUC und eine um 35 Minuten verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in die Erythrozyten. Die maximale Konzentration im Blut ist niedriger als die maximale Konzentration im Plasma. Beide werden ungefähr zur gleichen Zeit erreicht. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 Litern.

Biotransformation

Metformin wird unverändert in den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metabolite identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min; dies weist auf eine Elimination von Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance vermindert und die Eliminationshalbwertszeit somit verlängert; dies führt zu erhöhten Metforminspiegeln im Plasma.

Kinder und Jugendliche

Single-Dose-Studie: Nach einmaliger Einnahme von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

Multiple-Dose-Studie: Die Datenlage beschränkt sich auf eine Studie. Nach wiederholten Dosen von 500 mg zweimal täglich über 7 Tage waren die $C_{\max}$ und die AUC_{0-t} bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang 500 mg zweimal täglich erhielten, um ca. 33% bzw. 40% reduziert. Da die Dosis individuell auf der Basis der Blutzuckerwerte titriert wird, ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Canagliflozin

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

Bei Ratten mit Exposition gegenüber Dosen bis zum 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen hatte Canagliflozin keine Wirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-mal und 19-mal höher waren als die klinischen Expositionen nach Einnahme von 100- bzw. 300 mg, Ossifikationsverzögerungen der Metatarsalknochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Kalzium-Homöostase zurückgeführt werden können.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Anwendung von Canagliflozin an weibliche Ratten in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht dem $\geq 5,9$ -Fachen der Exposition bei Einnahme der maximal empfohlenen humantherapeutischen Dosis) von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die maternale Toxizität 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 bei 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. dem 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei Einnahme von 100 bzw. 300 mg entsprachen. Diese Dilatation war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Erholungsphase 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 bis zum Alter von 6 Wochen 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 in 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 Inzidenz von Phäochromozytomen und Tumoren der Nierentubuli. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und Tumoren der Nierentubuli annähernd dem 4,5-Fachen einer Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen Studien zum Krankheitsmechanismus gelten Leydigzellentumoren und Tumoren der Nierentubuli sowie Phäochromozytome als rattenpezifisch. Canagliflozin-induzierte Tumoren der Nierentubuli und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge der SGLT1-Hemmwirkung von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. In klinischen Studien zur Untersuchung dieses Mechanismus beim Menschen wurde nach Einnahme von Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption nachgewiesen. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, einem bekannten Mechanismus der Entwicklung von Leydigzellen-Tumoren bei Ratten. In einer 12-wöchigen klinischen Studie stieg der nicht-stimulierte LH-Spiegel bei Canagliflozin-behandelten männlichen Patienten nicht an.

Metformin

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt: Von der klinischen Anwendung eines der beiden in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin sind keine Auswirkungen auf die Umwelt zu erwarten.

Canagliflozin/Metformin

In einer Studie zur embryonalen/fetalen Entwicklung von Ratten führte Metformin allein (300 mg/kg/die) dazu, dass eine Ossifikation ausblieb oder unvollständig stattfand, während Canagliflozin allein (60 mg/kg/die) keine derartigen Wirkungen hatte. Bei einer Canagliflozin/Metformin-Dosierung von 60/300 mg/kg/die (11- bzw. 13-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition bei Dosen von 300/2.000 mg), waren die Wirkungen stärker ausgeprägt als unter Metformin allein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

50 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss, Induktionsversiegelung und Trockenmittel.
Die Flaschen enthalten 20 oder 60 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

1 x 20 Filmtabletten

1 x 60 Filmtabletten

180 (3 x 60) Filmtabletten

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/1/14/918/001 (20 Tabletten)

EU/1/14/918/002 (60 Tabletten)

EU/1/14/918/003 (180 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2014

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

Vokanamet 50 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tablette ist beige, kapselförmig, 21 mm lang, schnell freisetzend, mit einem Film überzogen und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „551“ auf der anderen Seite versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)

bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Vokanamet ist basierend auf der derzeitigen Therapie des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei einer empfohlenen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin individuell festzulegen, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von Metformin zu überschreiten.

Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Vokanamet eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Vokanamet der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen.

Vor der Umstellung eines Patienten auf Vokanamet sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann eine Dosiserhöhung auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin sollte bei Patienten im Alter von ≥ 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 Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Vokanamet darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Vokanamet wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Klinische Erfahrungen mit Vokanamet bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Vokanamet sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer CrCl von $< 60 \text{ ml/min}$), (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4);
akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können wie z. B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock (siehe Abschnitt 4.4);
akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können wie z. B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock;
Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen.

Diagnose

Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.

Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma $> 5 \text{ mmol/l}$ und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden:
mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können,

so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR).

Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Da Vokanamet Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] 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 beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (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 unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, 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 (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Vokanamet 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 unter Vokanamet einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Canagliflozin 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 Canagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Canagliflozin 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 Patienten (≥ 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 ≥ 75 Jahren unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin 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 eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.

CANAGLIFLOZIN

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogs erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Vokanamet 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-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (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 (Area under the curve, 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, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht 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_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, 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 (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, 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_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter 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, wie 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 Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung

1,5-AG Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glykämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren.

METFORMIN

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Da Vokanamet den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4).

Kationische Arzneimittel

Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die $C_{\max}$ um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Bestandteil von Vokanamet bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Studien mit kombinierter Anwendung der in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe bei laktierenden Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und dass sie pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten hatten, die Canagliflozin ausgesetzt waren (siehe Abschnitt 5.3). Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vokanamet sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

CANAGLIFLOZIN

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus evaluiert, darunter 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Zusätzlich wurde eine 18-wöchige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 2 zur zweimal täglichen Behandlung (Canagliflozin 50 mg oder 150 mg in Kombination mit Metformin 500 mg) an 279 Patienten durchgeführt, von denen 186 Patienten mit Canagliflozin als Add-on Therapie zu Metformin behandelt wurden.

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 einem 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 (erhöhte 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). Um die berichteten unerwünschten Ereignisse als Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) zu identifizieren, 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 Auflistung 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 nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOK) 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^a und aus Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Selten	Diabetische Ketoazidose**
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Posturaler Schwindel*, Synkope*

Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie*, Orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst ^b , Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag ^c , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche ^e
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie ^f , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet) ^f
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Vulvovaginale Kandidosen ^{**} , ^g
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis ^{**} , ^h
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie ⁱ , Erhöhte Hämatokritwerte ^{**} , ^j
Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte ^{**} , ^k , Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ^{**} , ^l , Erhöhte Kaliumwerte im Blut ^{**} , ^m , Erhöhte Phosphatwerte im Blut ⁿ

* In Assoziation mit einem Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitt 4.4.

^a Die Sicherheitsprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion, älteren Patienten [≥ 55 Jahre bis ≤ 80 Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

^b Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

^c Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein.

^d Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

^e 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“.

^f Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

^g Vulvovaginale Kandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.

^h Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, Candida-Balanitis und genitale Pilzinfektion ein.

ⁱ Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg versus Placebo beim Gesamtcholesterin 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 Triglyzeriden 2,4% und 0,0% versus 7,6%.

^j Die mittleren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betrugen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.

^k Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betrugen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

^l Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betrugen 17,1% bzw. 18,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Placebo.

^m Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betrugen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.

ⁿ Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betrugen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Volumenmangel assoziierte Nebenwirkungen

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 mellitus-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen, die in Assoziation mit einem Volumenmangel auftraten, 2,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Bei den Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 30 bis < 60 ml/min betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 schwerwiegenden mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion) wurden bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei den mit Plazebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte über vulvovaginale Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erkrankten 2,3% an mehr als einer 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 einmal täglich und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten männlichen Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Plazebo behandelten männlichen Patienten. Von den männlichen Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt

brachen 0,5% aller männlichen Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über eine Phimose berichtet, und in einigen Fällen wurde eine Zirkumzision durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen unter Therapie mit 100 mg und 300 mg Canagliflozin einmal täglich wurden häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%) als unter Placebo (4%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig und nicht mit einer Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. 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 und Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ 2 Diabetes Studien mit Canagliflozin mit ca. 5.800 Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Metformin

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen nach SOK (Systemorganklasse) und Häufigkeitskategorie aufgeführt, die unter Metformin als Monotherapie registriert wurden und unter Canagliflozin nicht auftraten. Die Häufigkeitskategorien basieren auf Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr selten	Laktatazidose, Vitamin-B ₁₂ -Mangel ^a
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Geschmacksstörungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden ^b
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten	Erythem, Pruritus, Urtikaria
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr selten	Abnorme Leberfunktionswerte, Hepatitis

^a Die Langzeitbehandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B₁₂-Resorption assoziiert, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastische Anämie) führt.

^b Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten bei Behandlungsbeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

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

Canagliflozin

Im Allgemeinen wurden Einzeldosen von bis zu 1.600 mg Canagliflozin von gesunden Probanden und 12-wöchige Therapien mit Canagliflozin 300 mg zweimal täglich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gut vertragen.

Metformin

Hypoglykämien wurden unter Metforminhydrochlorid in Dosierungen von bis zu 85 g nicht beobachtet; jedoch traten unter diesen Umständen Laktatazidosen auf. Hohe Überdosierung von Metformin oder Begleitrisiken können zur Laktatazidose führen. Die Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

Therapie

Im Fall einer Überdosierung mit Vokanamet ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierten Materials aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten erforderlich sind. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Canagliflozin wurde während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16

Wirkmechanismus

Vokanamet ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metforminhydrochlorid, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

CANAGLIFLOZIN

Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE 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 führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler 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 SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

METFORMIN

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse

Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung

Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.

Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet im Vergleich zu Canagliflozin plus Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen.

CANAGLIFLOZIN

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 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 ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien^a

Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Plazebo + Metformin (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7,94	7,95	7,96
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
% Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz versus Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Z ^c
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA _{1c} (%)			

Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/Z ^c
Kombinationstherapie mit Insulin^d (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	Insulin (n=565)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antiglykämischen *Rescue*-Therapie.

^b p<0,001 *versus* Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Veränderung *versus* Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme^a

Zur zweimal täglichen Einnahme			
	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	
HbA _{1c} (%)			

Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte

^b p < 0,001 verglichen mit Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,013 verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimepirid (p< 0,05); damit erwies es sich als nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen (p< 0,05) und als überlegen (p< 0,05) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien^a

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

Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/Z ^c
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)	Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13	
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66	
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/Z ^c	
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3	
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6	
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3	
Differenz <i>versus</i> Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/Z ^c	

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen Rescue-Therapie.

^b p < 0,05.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,001.

Besondere Patientengruppen

In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet.

Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung (blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante (p < 0,001) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nüchtern-Plasma-Glucose

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

Postprandialer Blutzuckerspiegel

Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den postprandialen Blutzucker (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen.

Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Placebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7% in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%).

Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominaler Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die *Hazard-Ratio* für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich.

Blutdruck

Einer Analyse von vier 26-wöchigen, plazebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%

In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Placebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück.

METFORMIN

In der prospektiven randomisierten (UKPDS-)Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes:

eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0023$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0034$).

eine signifikante Senkung des absoluten Diabetes-bedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$.

eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$).

eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarktrisikos: Metformin

11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

VOKANAMET

In Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden erwiesen sich die Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg Kombinationstabletten als bioäquivalent zur Komedikation von Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten in den entsprechenden Stärken.

Die Anwendung von Vokanamet 150 mg/1000 mg zusammen mit Nahrungsmitteln führte nicht zu einer Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Canagliflozin. Die AUC von Metformin veränderte sich nicht; die mittlere Spitzenkonzentration von Metformin im Plasma nahm jedoch bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln um 16% ab. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich bei beiden Bestandteilen (2 Stunden für Canagliflozin und 1 Stunde für Metformin), wenn die Tabletten zum oder nach dem Essen eingenommen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch von Bedeutung sind. Da die Einnahme von Metformin zu einer Mahlzeit empfohlen wird, um die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Vokanamet ebenfalls zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um Metformin-assoziierten gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen.

CANAGLIFLOZIN

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Wesentlichen ähnlich. Canagliflozin wurde nach einmaliger oraler Anwendung von 100 mg und 300 mg an gesunde Probanden schnell resorbiert, die Spitzenkonzentrationen im Plasma wurden 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme (mediane t_{max}) erreicht. Plasma- C_{max} und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosierungsbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis an. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (ausgedrückt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) betrug $10,6 \pm 2,13$ Stunden und $13,1 \pm 3,28$ Stunden für die 100-mg- bzw. die 300-mg-Dosis. Das *Steady-state* wurde bei einmal täglicher Gabe von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Nach wiederholter Gabe von 100 mg und 300 mg Canagliflozin war die Pharmakokinetik der Substanz nicht zeitabhängig und die Akkumulation im Plasma betrug bis zu 36%.

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 der Substanz. Canagliflozin kann deshalb mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) von Canagliflozin im *Steady-state* nach einmaliger intravenöser Infusion 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 der Canagliflozin-Plasmakonzentration unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die O-Glukuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven O-Glukuronid-Metaboliten glukuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin findet beim Menschen nur in minimalem Umfang (ca. 7%) statt.

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

Elimination

Nach einmaliger oraler Anwendung von [14 C]-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0% und 3,2% der angewendeten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als O-glukuronidierter Metabolit in den Fäzes wiedergefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

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

Mit einer mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min nach intravenöser Anwendung an gesunde Probanden ist Canagliflozin eine Substanz mit niedriger Clearance.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer offenen Studie mit einmaliger Anwendung einer Dosis von 200 mg Canagliflozin wurde die Pharmakokinetik der Substanz bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen in unterschiedlichen Stadien (klassifiziert anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) mit den entsprechenden Werten bei gesunden Probanden verglichen. Die Studie umfasste 8 Personen mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 80$ 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 ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) sowie 8 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) unter Hämodialyse.

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

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betrugen die geometrischen mittleren $C_{\max}$ - und AUC-Werte von Canagliflozin nach einmaliger Einnahme von 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.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss 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 nicht durchgeführt.

Weitere 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 stärker ausgeprägt, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder *Body Mass Index* keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

METFORMIN

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Tablette Metforminhydrochlorid wird die $C_{\max}$ in ca. 2,5 Stunden ($t_{\max}$) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50-60%. Nach Einnahme einer oralen Dosis betrug die nichtresorbierte Fraktion, die in den Fäzes wiedergefunden wurde, 20-30%.

Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nichtlinear ist.

Bei Anwendung der empfohlenen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht; sie liegen im Allgemeinen unter $1 \mu\text{g/ml}$. In kontrollierten klinischen Studien stieg die $C_{\max}$ selbst nach Einnahme sehr hoher Dosen nicht über $5 \mu\text{g/ml}$ an.

Nahrungsmittel reduzieren das Ausmaß und in geringem Maße die Geschwindigkeit der Resorption von Metformin. Nach oraler Anwendung einer 850-mg-Tablette wurden eine um 40% niedrigere Spitzenkonzentration im Plasma, eine um 25% verminderte AUC und eine um 35 Minuten verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in die Erythrozyten. Die maximale Konzentration im Blut ist niedriger als die maximale Konzentration im Plasma. Beide werden ungefähr zur gleichen Zeit erreicht. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 Litern.

Biotransformation

Metformin wird unverändert in den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metabolite identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min; dies weist auf eine Elimination von Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance vermindert und die Eliminationshalbwertszeit somit verlängert; dies führt zu erhöhten Metforminspiegeln im Plasma.

Kinder und Jugendliche

Single-Dose-Studie: Nach einmaliger Einnahme von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

Multiple-Dose-Studie: Die Datenlage beschränkt sich auf eine Studie. Nach wiederholten Dosen von 500 mg zweimal täglich über 7 Tage waren die $C_{\max}$ und die AUC_{0-t} bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang 500 mg zweimal täglich erhielten, um ca. 33% bzw. 40% reduziert. Da die Dosis individuell auf der Basis der Blutzuckerwerte titriert wird, ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Canagliflozin

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

Bei Ratten mit Exposition gegenüber Dosen bis zum 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen hatte Canagliflozin keine Wirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-mal und 19-mal höher waren als die klinischen Expositionen nach Einnahme von 100- bzw. 300 mg, Ossifikationsverzögerungen der Metatarsalknochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Kalzium-Homöostase zurückgeführt werden können.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Anwendung von Canagliflozin an weibliche Ratten in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht dem $\geq 5,9$ -Fachen der Exposition bei Einnahme der maximal empfohlenen humantherapeutischen Dosis) von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die maternale Toxizität 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 bei 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. dem 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei Einnahme von 100 bzw. 300 mg entsprachen. Diese Dilatation war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Erholungsphase 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 bis zum Alter von 6 Wochen 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 in 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 Inzidenz von Phäochromozytomen und Tumoren der Nierentubuli. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und Tumoren der Nierentubuli annähernd dem 4,5-Fachen einer Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen Studien zum Krankheitsmechanismus gelten Leydigzellentumoren und Tumoren der Nierentubuli sowie Phäochromozytome als rattenspezifisch. Canagliflozin-induzierte Tumoren der Nierentubuli und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge der SGLT1-Hemmwirkung von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. In klinischen Studien zur Untersuchung dieses Mechanismus beim Menschen wurde nach Einnahme von Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption nachgewiesen. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, einem bekannten Mechanismus der Entwicklung von Leydigzellen-Tumoren bei Ratten. In einer 12-wöchigen klinischen Studie stieg der nicht-stimulierte LH-Spiegel bei Canagliflozin-behandelten männlichen Patienten nicht an.

Metformin

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt: Von der klinischen Anwendung eines der beiden in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin sind keine Auswirkungen auf die Umwelt zu erwarten.

Canagliflozin/Metformin

In einer Studie zur embryonalen/fetalen Entwicklung von Ratten führte Metformin allein (300 mg/kg/die) dazu, dass eine Ossifikation ausblieb oder unvollständig stattfand, während Canagliflozin allein (60 mg/kg/die) keine derartigen Wirkungen hatte. Bei einer Canagliflozin/Metformin-Dosierung von 60/300 mg/kg/die (11- bzw. 13-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition bei Dosen von 300/2.000 mg), waren die Wirkungen stärker ausgeprägt als unter Metformin allein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

50 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss, Induktionsversiegelung und Trockenmittel.
Die Flaschen enthalten 20 oder 60 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

1 x 20 Filmtabletten

1 x 60 Filmtabletten

180 (3 x 60) Filmtabletten

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/1/14/918/004 (20 Tabletten)

EU/1/14/918/005 (60 Tabletten)

EU/1/14/918/006 (180 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2014

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

Vokanamet 150 mg/850 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tablette ist hellgelb, kapselförmig, 21 mm lang, schnell freisetzend, mit einem Film überzogen und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „418“ auf der anderen Seite versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)

bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Vokanamet ist basierend auf der derzeitigen Therapie des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei einer empfohlenen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin individuell festzulegen, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von Metformin zu überschreiten.

Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Vokanamet eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Vokanamet der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen.

Vor der Umstellung eines Patienten auf Vokanamet sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann eine Dosiserhöhung auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin sollte bei Patienten im Alter von ≥ 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 Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Vokanamet darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Vokanamet wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Klinische Erfahrungen mit Vokanamet bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Vokanamet sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer CrCl von $< 60 \text{ ml/min}$), (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4);
akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können wie z. B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock (siehe Abschnitt 4.4);
akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können wie z. B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock;
Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen.

Diagnose

Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.

Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma $> 5 \text{ mmol/l}$ und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden:
mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können,

so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR).

Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Da Vokanamet Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] 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 beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (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 unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, 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 (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Vokanamet 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 unter Vokanamet einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Canagliflozin 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 Canagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Canagliflozin 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 Patienten (≥ 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 ≥ 75 Jahren unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin 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 eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.

CANAGLIFLOZIN

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogs erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Vokanamet 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-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (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 (Area under the curve, 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, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht 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_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, 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 (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, 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_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter 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, wie 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 Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung

1,5-AG Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glykämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren.

METFORMIN

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Da Vokanamet den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4).

Kationische Arzneimittel

Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die C_{max} um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Bestandteil von Vokanamet bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Studien mit kombinierter Anwendung der in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe bei laktierenden Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und dass sie pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten hatten, die Canagliflozin ausgesetzt waren (siehe Abschnitt 5.3). Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vokanamet sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

CANAGLIFLOZIN

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus evaluiert, darunter 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Zusätzlich wurde eine 18-wöchige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 2 zur zweimal täglichen Behandlung (Canagliflozin 50 mg oder 150 mg in Kombination mit Metformin 500 mg) an 279 Patienten durchgeführt, von denen 186 Patienten mit Canagliflozin als Add-on Therapie zu Metformin behandelt wurden.

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 einem 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 (erhöhte 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). Um die berichteten unerwünschten Ereignisse als Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) zu identifizieren, 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 Auflistung 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 nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOK) 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) in plazebokontrollierten Studien^a und aus Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Selten	Diabetische Ketoazidose**
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Posturaler Schwindel*, Synkope*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	

Gelegentlich	Hypotonie*, Orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst ^b , Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag ^c , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche ^e
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie ^f , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet) ^f
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Vulvovaginale Kandidosen ^{** g}
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis ^{**, h}
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie ⁱ , Erhöhte Hämatokritwerte ^{**, j}
Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte ^{**, k} , Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ^{**, l} , Erhöhte Kaliumwerte im Blut ^{**, m} , Erhöhte Phosphatwerte im Blut ⁿ

* In Assoziation mit einem Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitt 4.4.

a Die Sicherheitsprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion, älteren Patienten [≥ 55 Jahre bis ≤ 80 Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

b Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

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

d Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

e 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“.

f Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

g Vulvovaginale Kandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.

h Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, Candida-Balanitis und genitale Pilzinfektion ein.

i Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg versus Placebo beim Gesamtcholesterin 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 Triglyzeriden 2,4% und 0,0% versus 7,6%.

j Die mittleren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betrugen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.

k Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betrugen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

l Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betrugen 17,1% bzw. 18,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Placebo.

m Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betrugen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.

n Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betrugen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Volumenmangel assoziierte Nebenwirkungen

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich,

1,3% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 mellitus-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen, die in Assoziation mit einem Volumenmangel auftraten, 2,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Bei den Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 30 bis < 60 ml/min betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 schwerwiegenden mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion) wurden bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei den mit Plazebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte über vulvovaginale Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erkrankten 2,3% an mehr als einer 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 einmal täglich und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten männlichen Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Plazebo behandelten männlichen Patienten. Von den männlichen Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller männlichen Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über eine Phimose berichtet, und in einigen Fällen wurde eine Zirkumzision durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen unter Therapie mit 100 mg und 300 mg Canagliflozin einmal täglich wurden häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%) als unter Placebo (4%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig und nicht mit einer Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. 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 und Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ 2 Diabetes Studien mit Canagliflozin mit ca. 5.800 Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Metformin

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen nach SOK (Systemorganklasse) und Häufigkeitskategorie aufgeführt, die unter Metformin als Monotherapie registriert wurden und unter Canagliflozin nicht auftraten. Die Häufigkeitskategorien basieren auf Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr selten	Laktatazidose, Vitamin-B ₁₂ -Mangel ^a
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Geschmacksstörungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden ^b
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten	Erythem, Pruritus, Urtikaria
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr selten	Abnorme Leberfunktionswerte, Hepatitis

^a Die Langzeitbehandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B₁₂-Resorption assoziiert, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastische Anämie) führt.

^b Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten bei Behandlungsbeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

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

Canagliflozin

Im Allgemeinen wurden Einzeldosen von bis zu 1.600 mg Canagliflozin von gesunden Probanden und 12-wöchige Therapien mit Canagliflozin 300 mg zweimal täglich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gut vertragen.

Metformin

Hypoglykämien wurden unter Metforminhydrochlorid in Dosierungen von bis zu 85 g nicht beobachtet; jedoch traten unter diesen Umständen Laktatazidosen auf. Hohe Überdosierung von Metformin oder Begletrisiken können zur Laktatazidose führen. Die Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

Therapie

Im Fall einer Überdosierung mit Vokanamet ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierten Materials aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten erforderlich sind. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Canagliflozin wurde während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16

Wirkmechanismus

Vokanamet ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metforminhydrochlorid, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

CANAGLIFLOZIN

Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE 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 führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler 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 SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

METFORMIN

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse

Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung

Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.

Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet im Vergleich zu Canagliflozin plus Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen.

CANAGLIFLOZIN

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 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 ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Placebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien^a

Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Plazebo + Metformin (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7,94	7,95	7,96
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Z ^c
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/Z ^c
Kombinationstherapie mit Insulin^d (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	(n=565)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antihyperglykämischen *Rescue*-Therapie.

^b p<0,001 *versus* Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Veränderung *versus* Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme^a

	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz versus Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5

Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte

^b p < 0,001 verglichen mit Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,013 verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimepirid (p < 0,05); damit erwies es sich als nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen (p < 0,05) und als überlegen (p < 0,05) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien^a

Als Dualtherapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)
	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/Z ^c
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)		Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)

HbA_{1c} (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3
Körpergewicht		
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3
Differenz <i>versus</i> Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen Rescue-Therapie.

^b $p < 0,05$.

^c Nicht zutreffend.

^d $p < 0,001$.

Besondere Patientengruppen

In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet.

Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung (blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante ($p < 0,001$) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nüchtern-Plasma-Glucose

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

Postprandialer Blutzuckerspiegel

Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den postprandialen Blutzucker (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen.

Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7%

in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%).

Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominaler Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die *Hazard-Ratio* für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich.

Blutdruck

Einer Analyse von vier 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%

In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Placebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück.

METFORMIN

In der prospektiven randomisierten (UKPDS-)Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes:

eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0023) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0034).

eine signifikante Senkung des absoluten Diabetes-bedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,017.

eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$).
eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarkttrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

VOKANAMET

In Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden erwiesen sich die Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg Kombinationstabletten als bioäquivalent zur Komedikation von Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten in den entsprechenden Stärken.

Die Anwendung von Vokanamet 150 mg/1000 mg zusammen mit Nahrungsmitteln führte nicht zu einer Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Canagliflozin. Die AUC von Metformin veränderte sich nicht; die mittlere Spitzenkonzentration von Metformin im Plasma nahm jedoch bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln um 16% ab. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich bei beiden Bestandteilen (2 Stunden für Canagliflozin und 1 Stunde für Metformin), wenn die Tabletten zum oder nach dem Essen eingenommen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch von Bedeutung sind. Da die Einnahme von Metformin zu einer Mahlzeit empfohlen wird, um die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Vokanamet ebenfalls zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um Metformin-assoziierten gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen.

CANAGLIFLOZIN

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Wesentlichen ähnlich. Canagliflozin wurde nach einmaliger oraler Anwendung von 100 mg und 300 mg an gesunde Probanden schnell resorbiert, die Spitzenkonzentrationen im Plasma wurden 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme (mediane $t_{\max}$) erreicht. Plasma- $C_{\max}$ und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosierungsbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis an. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (ausgedrückt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) betrug $10,6 \pm 2,13$ Stunden und $13,1 \pm 3,28$ Stunden für die 100-mg- bzw. die 300-mg-Dosis. Das *Steady-state* wurde bei einmal täglicher Gabe von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Nach wiederholter Gabe von 100 mg und 300 mg Canagliflozin war die Pharmakokinetik der Substanz nicht zeitabhängig und die Akkumulation im Plasma betrug bis zu 36%.

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 der Substanz. Canagliflozin kann deshalb mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) von Canagliflozin im *Steady-state* nach einmaliger intravenöser Infusion 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 der Canagliflozin-Plasmakonzentration unabhängig. Die

Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die O-Glukuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven O-Glukuronid-Metaboliten glukuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin findet beim Menschen nur in minimalem Umfang (ca. 7%) statt.

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

Elimination

Nach einmaliger oraler Anwendung von [¹⁴C]-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0% und 3,2% der angewendeten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als O-glukuronidierter Metabolit in den Fäzes wiedergefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

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

Mit einer mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min nach intravenöser Anwendung an gesunde Probanden ist Canagliflozin eine Substanz mit niedriger Clearance.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer offenen Studie mit einmaliger Anwendung einer Dosis von 200 mg Canagliflozin wurde die Pharmakokinetik der Substanz bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen in unterschiedlichen Stadien (klassifiziert anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) mit den entsprechenden Werten bei gesunden Probanden verglichen. Die Studie umfasste 8 Personen 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 terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) unter Hämodialyse.

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

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betrugen die geometrischen mittleren $C_{\max}$ - und AUC-Werte von Canagliflozin nach einmaliger Einnahme von 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.

Ältere Patienten ($\geq$ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss 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 nicht durchgeführt.

Weitere 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 stärker ausgeprägt, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder *Body Mass Index* keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

METFORMIN

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Tablette Metforminhydrochlorid wird die $C_{\max}$ in ca. 2,5 Stunden ($t_{\max}$) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50-60%. Nach Einnahme einer oralen Dosis betrug die nichtresorbierte Fraktion, die in den Fäzes wiedergefunden wurde, 20-30%.

Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nichtlinear ist.

Bei Anwendung der empfohlenen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht; sie liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien stieg die $C_{\max}$ selbst nach Einnahme sehr hoher Dosen nicht über 5 µg/ml an.

Nahrungsmittel reduzieren das Ausmaß und in geringem Maße die Geschwindigkeit der Resorption von Metformin. Nach oraler Anwendung einer 850-mg-Tablette wurden eine um 40% niedrigere Spitzenkonzentration im Plasma, eine um 25% verminderte AUC und eine um 35 Minuten verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in die Erythrozyten. Die maximale Konzentration im Blut ist niedriger als die maximale Konzentration im Plasma. Beide werden ungefähr zur gleichen Zeit erreicht. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 Litern.

Biotransformation

Metformin wird unverändert in den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metabolite identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min; dies weist auf eine Elimination von Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance vermindert und die Eliminationshalbwertszeit somit verlängert; dies führt zu erhöhten Metforminspiegeln im Plasma.

Kinder und Jugendliche

Single-Dose-Studie: Nach einmaliger Einnahme von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

Multiple-Dose-Studie: Die Datenlage beschränkt sich auf eine Studie. Nach wiederholten Dosen von 500 mg zweimal täglich über 7 Tage waren die C_{max} und die AUC_{0-t} bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang 500 mg zweimal täglich erhielten, um ca. 33% bzw. 40% reduziert. Da die Dosis individuell auf der Basis der Blutzuckerwerte titriert wird, ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Canagliflozin

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

Bei Ratten mit Exposition gegenüber Dosen bis zum 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen hatte Canagliflozin keine Wirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-mal und 19-mal höher waren als die klinischen Expositionen nach Einnahme von 100- bzw. 300 mg, Ossifikationsverzögerungen der Metatarsalknochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Kalzium-Homöostase zurückgeführt werden können.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Anwendung von Canagliflozin an weibliche Ratten in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht dem $\geq 5,9$ -Fachen der Exposition bei Einnahme der maximal empfohlenen humantherapeutischen Dosis) von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die maternale Toxizität 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 bei 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. dem 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei Einnahme von 100 bzw. 300 mg entsprachen. Diese Dilatation war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Erholungsphase 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 bis zum Alter von 6 Wochen 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 Tumorinzidenz. 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 in 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 Inzidenz von Phäochromozytomen und Tumoren der Nierentubuli. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und Tumoren der Nierentubuli annähernd dem 4,5-Fachen einer

Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen Studien zum Krankheitsmechanismus gelten Leydigzellentumoren und Tumoren der Nierentubuli sowie Phäochromozytome als rattenpezifisch. Canagliflozin-induzierte Tumoren der Nierentubuli und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge der SGLT1-Hemmwirkung von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. In klinischen Studien zur Untersuchung dieses Mechanismus beim Menschen wurde nach Einnahme von Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption nachgewiesen. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, einem bekannten Mechanismus der Entwicklung von Leydigzellen-Tumoren bei Ratten. In einer 12-wöchigen klinischen Studie stieg der nicht-stimulierte LH-Spiegel bei Canagliflozin-behandelten männlichen Patienten nicht an.

Metformin

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt: Von der klinischen Anwendung eines der beiden in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin sind keine Auswirkungen auf die Umwelt zu erwarten.

Canagliflozin/Metformin

In einer Studie zur embryonalen/fetalen Entwicklung von Ratten führte Metformin allein (300 mg/kg/die) dazu, dass eine Ossifikation ausblieb oder unvollständig stattfand, während Canagliflozin allein (60 mg/kg/die) keine derartigen Wirkungen hatte. Bei einer Canagliflozin/Metformin-Dosierung von 60/300 mg/kg/die (11- bzw. 13-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition bei Dosen von 300/2.000 mg), waren die Wirkungen stärker ausgeprägt als unter Metformin allein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

150 mg/850 mg:
Macrogol (3350)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss, Induktionsversiegelung und Trockenmittel.
Die Flaschen enthalten 20 oder 60 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

1 x 20 Filmtabletten

1 x 60 Filmtabletten

180 (3 x 60) Filmtabletten

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/1/14/918/007 (20 Tabletten)

EU/1/14/918/008 (60 Tabletten)

EU/1/14/918/009 (180 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2014

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

Vokanamet 150 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tablette ist violett, kapselförmig, 22 mm lang, schnell freisetzend, mit einem Film überzogen und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „611“ auf der anderen Seite versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,

bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)

bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Vokanamet ist basierend auf der derzeitigen Therapie des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei einer empfohlenen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin individuell festzulegen, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von Metformin zu überschreiten.

Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Vokanamet eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden

Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Vokanamet der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin, die dieser am nächsten kommt, entsprechen.

Vor der Umstellung eines Patienten auf Vokanamet sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die Vokanamet mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann eine Dosiserhöhung auf Vokanamet mit 150 mg Canagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin sollte bei Patienten im Alter von ≥ 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 Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet zu korrigieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Vokanamet darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Vokanamet wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Klinische Erfahrungen mit Vokanamet bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Vokanamet sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer CrCl von $< 60 \text{ ml/min}$), (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4);
akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können wie z. B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock (siehe Abschnitt 4.4);
akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können wie z. B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock;
Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen.

Diagnose

Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.

Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma $> 5 \text{ mmol/l}$ und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden:
mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können,

so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR).

Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Da Vokanamet Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] 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 beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (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 unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, 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 (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen.

Bei Patienten, die Vokanamet 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 unter Vokanamet einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin 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 Canagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Canagliflozin 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 Canagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Canagliflozin 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 Patienten (≥ 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 ≥ 75 Jahren unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin 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 eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.

Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.

CANAGLIFLOZIN

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Insulin und Insulinsekretagoga

Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogs erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Vokanamet 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-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (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 (Area under the curve, 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, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht 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_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, 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 (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, 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_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter 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, wie 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 Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung

1,5-AG Assay

Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glykämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren.

METFORMIN

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Da Vokanamet den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4).

Kationische Arzneimittel

Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die $C_{\max}$ um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Bestandteil von Vokanamet bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Studien mit kombinierter Anwendung der in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe bei laktierenden Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und dass sie pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten hatten, die Canagliflozin ausgesetzt waren (siehe Abschnitt 5.3). Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vokanamet sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

CANAGLIFLOZIN

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus evaluiert, darunter 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Zusätzlich wurde eine 18-wöchige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 2 zur zweimal täglichen Behandlung (Canagliflozin 50 mg oder 150 mg in Kombination mit Metformin 500 mg) an 279 Patienten durchgeführt, von denen 186 Patienten mit Canagliflozin als Add-on Therapie zu Metformin behandelt wurden.

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 einem 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 (erhöhte 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). Um die berichteten unerwünschten Ereignisse als Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1) zu identifizieren, 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 Auflistung 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 nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOK) 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) in plazebokontrollierten Studien^a und aus Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Selten	Diabetische Ketoazidose**
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Gelegentlich	Posturaler Schwindel*, Synkope*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	

Gelegentlich	Hypotonie*, Orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst ^b , Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag ^c , Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche ^e
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie ^f , Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet) ^f
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Vulvovaginale Kandidosen ^{** g}
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis ^{**, h}
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie ⁱ , Erhöhte Hämatokritwerte ^{**, j}
Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte ^{**, k} , Erhöhte Harnstoffwerte im Blut ^{**, l} , Erhöhte Kaliumwerte im Blut ^{**, m} , Erhöhte Phosphatwerte im Blut ⁿ

* In Assoziation mit einem Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitt 4.4.

a Die Sicherheitsprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion, älteren Patienten [≥ 55 Jahre bis ≤ 80 Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

b Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

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

d Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

e 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“.

f Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

g Vulvovaginale Kandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.

h Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, Candida-Balanitis und genitale Pilzinfektion ein.

i Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg versus Placebo beim Gesamtcholesterin 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 Triglyzeriden 2,4% und 0,0% versus 7,6%.

j Die mittleren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betrugen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.

k Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betrugen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

l Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betrugen 17,1% bzw. 18,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 2,7% unter Placebo.

m Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betrugen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.

n Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betrugen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Volumenmangel assoziierte Nebenwirkungen

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich,

1,3% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 mellitus-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen, die in Assoziation mit einem Volumenmangel auftraten, 2,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Bei den Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 30 bis < 60 ml/min betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich 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 schwerwiegenden mit einem Volumenmangel assoziierten Nebenwirkungen unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion) wurden bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei den mit Plazebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte über vulvovaginale Kandidosen erfolgten in den ersten vier Monaten der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erkrankten 2,3% an mehr als einer 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 einmal täglich und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg einmal täglich behandelten männlichen Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Plazebo behandelten männlichen Patienten. Von den männlichen Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller männlichen Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über eine Phimose berichtet, und in einigen Fällen wurde eine Zirkumzision durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen unter Therapie mit 100 mg und 300 mg Canagliflozin einmal täglich wurden häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%) als unter Placebo (4%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig und nicht mit einer Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden. 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 und Placebo. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet. In anderen Typ 2 Diabetes Studien mit Canagliflozin mit ca. 5.800 Patienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Knochenbruchrisikos im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Metformin

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen nach SOK (Systemorganklasse) und Häufigkeitskategorie aufgeführt, die unter Metformin als Monotherapie registriert wurden und unter Canagliflozin nicht auftraten. Die Häufigkeitskategorien basieren auf Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin in klinischen Studien und nach Markteinführung	
Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr selten	Laktatazidose, Vitamin-B ₁₂ -Mangel ^a
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Geschmacksstörungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Gastrointestinale Beschwerden ^b
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten	Erythem, Pruritus, Urtikaria
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr selten	Abnorme Leberfunktionswerte, Hepatitis

^a Die Langzeitbehandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B₁₂-Resorption assoziiert, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastische Anämie) führt.

^b Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Appetitverlust treten am häufigsten bei Behandlungsbeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab.

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

Canagliflozin

Im Allgemeinen wurden Einzeldosen von bis zu 1.600 mg Canagliflozin von gesunden Probanden und 12-wöchige Therapien mit Canagliflozin 300 mg zweimal täglich von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gut vertragen.

Metformin

Hypoglykämien wurden unter Metforminhydrochlorid in Dosierungen von bis zu 85 g nicht beobachtet; jedoch traten unter diesen Umständen Laktatazidosen auf. Hohe Überdosierung von Metformin oder Begleitriskien können zur Laktatazidose führen. Die Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

Therapie

Im Fall einer Überdosierung mit Vokanamet ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierten Materials aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, die aufgrund des klinischen Zustands des Patienten erforderlich sind. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse. Canagliflozin wurde während einer 4-stündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16

Wirkmechanismus

Vokanamet ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metforminhydrochlorid, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

CANAGLIFLOZIN

Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE 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 führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.

Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des *homeostasis model assessment* der Betazellfunktion (HOMA *beta-cell*) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet.

In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler 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 SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.

METFORMIN

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse

Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung

Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.

Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet im Vergleich zu Canagliflozin plus Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen.

CANAGLIFLOZIN

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 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 ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) von ≥ 30 kg/m².

Plazebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Placebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} $< 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien^a

Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Plazebo + Metformin (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7,94	7,95	7,96
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/Z ^c
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43,2 ^b	56,6 ^b	18,0

Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/Z ^c
Kombinationstherapie mit Insulin^d (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin
	100 mg (n=566)	300 mg (n=587)	(n=565)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antiglykämischen *Rescue*-Therapie.

^b p<0,001 *versus* Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Veränderung *versus* Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme^a

	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	
HbA _{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz versus Plazebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7% erreichten	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5

Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte

^b p < 0,001 verglichen mit Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,013 verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimepirid (p < 0,05); damit erwies es sich als nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen (p < 0,05) und als überlegen (p < 0,05) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien^a

Als Dualtherapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)
	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/Z ^c
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)		Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)

HbA_{1c} (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3
Körpergewicht		
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	89,6
% Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3
Differenz <i>versus</i> Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/Z ^c

^a Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen Rescue-Therapie.

^b $p < 0,05$.

^c Nicht zutreffend.

^d $p < 0,001$.

Besondere Patientengruppen

In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet.

Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung (blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante ($p < 0,001$) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nüchtern-Plasma-Glucose

In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.

Postprandialer Blutzuckerspiegel

Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den postprandialen Blutzucker (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen.

Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7%

in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%).

Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominaler Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die *Hazard-Ratio* für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich.

Blutdruck

Einer Analyse von vier 26-wöchigen, placebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Placebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%

In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Placebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück.

METFORMIN

In der prospektiven randomisierten (UKPDS-)Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes:

eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0023) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,0034).

eine signifikante Senkung des absoluten Diabetes-bedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p=0,017.

eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$).
eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarktrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

VOKANAMET

In Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden erwiesen sich die Vokanamet 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg Kombinationstabletten als bioäquivalent zur Komedikation von Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten in den entsprechenden Stärken.

Die Anwendung von Vokanamet 150 mg/1000 mg zusammen mit Nahrungsmitteln führte nicht zu einer Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Canagliflozin. Die AUC von Metformin veränderte sich nicht; die mittlere Spitzenkonzentration von Metformin im Plasma nahm jedoch bei Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln um 16% ab. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich bei beiden Bestandteilen (2 Stunden für Canagliflozin und 1 Stunde für Metformin), wenn die Tabletten zum oder nach dem Essen eingenommen wurden. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Veränderungen klinisch von Bedeutung sind. Da die Einnahme von Metformin zu einer Mahlzeit empfohlen wird, um die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte Vokanamet ebenfalls zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um Metformin-assoziierten gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen vorzubeugen.

CANAGLIFLOZIN

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Wesentlichen ähnlich. Canagliflozin wurde nach einmaliger oraler Anwendung von 100 mg und 300 mg an gesunde Probanden schnell resorbiert, die Spitzenkonzentrationen im Plasma wurden 1 Stunde bis 2 Stunden nach der Einnahme (mediane $t_{\max}$) erreicht. Plasma- $C_{\max}$ und AUC von Canagliflozin stiegen im Dosierungsbereich von 50 mg bis 300 mg proportional zur Dosis an. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) (ausgedrückt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) betrug $10,6 \pm 2,13$ Stunden und $13,1 \pm 3,28$ Stunden für die 100-mg- bzw. die 300-mg-Dosis. Das *Steady-state* wurde bei einmal täglicher Gabe von 100 mg bis 300 mg Canagliflozin nach 4 Tagen bis 5 Tagen erreicht. Nach wiederholter Gabe von 100 mg und 300 mg Canagliflozin war die Pharmakokinetik der Substanz nicht zeitabhängig und die Akkumulation im Plasma betrug bis zu 36%.

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 der Substanz. Canagliflozin kann deshalb mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) von Canagliflozin im *Steady-state* nach einmaliger intravenöser Infusion 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 der Canagliflozin-Plasmakonzentration unabhängig. Die

Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

Der bedeutendste metabolische Eliminationsweg von Canagliflozin ist die O-Glukuronidierung, bei der Canagliflozin überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B4 zu zwei inaktiven O-Glukuronid-Metaboliten glukuronidiert wird. Eine CYP3A4-vermittelte (oxidative) Metabolisierung von Canagliflozin findet beim Menschen nur in minimalem Umfang (ca. 7%) statt.

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

Elimination

Nach einmaliger oraler Anwendung von [¹⁴C]-Canagliflozin an gesunde Probanden wurden 41,5%, 7,0% und 3,2% der angewendeten radioaktiven Dosis als Canagliflozin, als hydroxylierter und als O-glukuronidierter Metabolit in den Fäzes wiedergefunden. Der enterohepatische Kreislauf von Canagliflozin war vernachlässigbar.

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

Mit einer mittleren systemischen Clearance von ca. 192 ml/min nach intravenöser Anwendung an gesunde Probanden ist Canagliflozin eine Substanz mit niedriger Clearance.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer offenen Studie mit einmaliger Anwendung einer Dosis von 200 mg Canagliflozin wurde die Pharmakokinetik der Substanz bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen in unterschiedlichen Stadien (klassifiziert anhand der CrCl gemäß Cockcroft-Gault-Gleichung) mit den entsprechenden Werten bei gesunden Probanden verglichen. Die Studie umfasste 8 Personen 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 terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) unter Hämodialyse.

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

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion betrugen die geometrischen mittleren $C_{\max}$ - und AUC-Werte von Canagliflozin nach einmaliger Einnahme von 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.

Ältere Patienten ($\geq$ 65 Jahre)

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss 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 nicht durchgeführt.

Weitere 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 stärker ausgeprägt, wurden jedoch nicht untersucht.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder *Body Mass Index* keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

METFORMIN

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Tablette Metforminhydrochlorid wird die $C_{\max}$ in ca. 2,5 Stunden ($t_{\max}$) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50-60%. Nach Einnahme einer oralen Dosis betrug die nichtresorbierte Fraktion, die in den Fäzes wiedergefunden wurde, 20-30%.

Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metformin sättigbar und unvollständig. Es wird angenommen, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nichtlinear ist.

Bei Anwendung der empfohlenen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht; sie liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien stieg die $C_{\max}$ selbst nach Einnahme sehr hoher Dosen nicht über 5 µg/ml an.

Nahrungsmittel reduzieren das Ausmaß und in geringem Maße die Geschwindigkeit der Resorption von Metformin. Nach oraler Anwendung einer 850-mg-Tablette wurden eine um 40% niedrigere Spitzenkonzentration im Plasma, eine um 25% verminderte AUC und eine um 35 Minuten verlängerte Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in die Erythrozyten. Die maximale Konzentration im Blut ist niedriger als die maximale Konzentration im Plasma. Beide werden ungefähr zur gleichen Zeit erreicht. Die roten Blutkörperchen stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere V_d liegt zwischen 63 und 276 Litern.

Biotransformation

Metformin wird unverändert in den Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metabolite identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min; dies weist auf eine Elimination von Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 Stunden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance vermindert und die Eliminationshalbwertszeit somit verlängert; dies führt zu erhöhten Metforminspiegeln im Plasma.

Kinder und Jugendliche

Single-Dose-Studie: Nach einmaliger Einnahme von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie gesunde Erwachsene.

Multiple-Dose-Studie: Die Datenlage beschränkt sich auf eine Studie. Nach wiederholten Dosen von 500 mg zweimal täglich über 7 Tage waren die C_{max} und die AUC_{0-t} bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang 500 mg zweimal täglich erhielten, um ca. 33% bzw. 40% reduziert. Da die Dosis individuell auf der Basis der Blutzuckerwerte titriert wird, ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Canagliflozin

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

Bei Ratten mit Exposition gegenüber Dosen bis zum 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen hatte Canagliflozin keine Wirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung.

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-mal und 19-mal höher waren als die klinischen Expositionen nach Einnahme von 100- bzw. 300 mg, Ossifikationsverzögerungen der Metatarsalknochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Kalzium-Homöostase zurückgeführt werden können.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Anwendung von Canagliflozin an weibliche Ratten in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht dem $\geq 5,9$ -Fachen der Exposition bei Einnahme der maximal empfohlenen humantherapeutischen Dosis) von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die maternale Toxizität 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 bei 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. dem 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei Einnahme von 100 bzw. 300 mg entsprachen. Diese Dilatation war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Erholungsphase 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 bis zum Alter von 6 Wochen 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 Tumorinzidenz. 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 in 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 Inzidenz von Phäochromozytomen und Tumoren der Nierentubuli. Basierend auf der AUC-Exposition entspricht der NOEL von 30 mg/kg/Tag für Phäochromozytome und Tumoren der Nierentubuli annähernd dem 4,5-Fachen einer

Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen Studien zum Krankheitsmechanismus gelten Leydigzellentumoren und Tumoren der Nierentubuli sowie Phäochromozytome als rattenpezifisch. Canagliflozin-induzierte Tumoren der Nierentubuli und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge der SGLT1-Hemmwirkung von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. In klinischen Studien zur Untersuchung dieses Mechanismus beim Menschen wurde nach Einnahme von Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption nachgewiesen. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, einem bekannten Mechanismus der Entwicklung von Leydigzellen-Tumoren bei Ratten. In einer 12-wöchigen klinischen Studie stieg der nicht-stimulierte LH-Spiegel bei Canagliflozin-behandelten männlichen Patienten nicht an.

Metformin

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt: Von der klinischen Anwendung eines der beiden in Vokanamet enthaltenen Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin sind keine Auswirkungen auf die Umwelt zu erwarten.

Canagliflozin/Metformin

In einer Studie zur embryonalen/fetalen Entwicklung von Ratten führte Metformin allein (300 mg/kg/die) dazu, dass eine Ossifikation ausblieb oder unvollständig stattfand, während Canagliflozin allein (60 mg/kg/die) keine derartigen Wirkungen hatte. Bei einer Canagliflozin/Metformin-Dosierung von 60/300 mg/kg/die (11- bzw. 13-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Exposition bei Dosen von 300/2.000 mg), waren die Wirkungen stärker ausgeprägt als unter Metformin allein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

150 mg/1000 mg:
Macrogol (3350)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss, Induktionsversiegelung und Trockenmittel.
Die Flaschen enthalten 20 oder 60 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

1 x 20 Filmtabletten

1 x 60 Filmtabletten

180 (3 x 60) Filmtabletten

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/1/14/918/010 (20 Tabletten)

EU/1/14/918/011 (60 Tabletten)

EU/1/14/918/012 (180 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 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 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

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
60 Filmtabletten
60 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, der nicht separat verkauft werden darf.

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

Nicht über 30 °C lagern.

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/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 Tabletten)

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
60 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

Nicht über 30°C lagern.

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/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 Tabletten)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 Tabletten)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 Tabletten)

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

LABEL (Bündelpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 50 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozin-Hemihydrat) entsprechend 150 mg Canagliflozin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 180 (3 Packungen mit 60) 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

Nicht über 30 °C lagern.

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/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 Tabletten)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 Tabletten)

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

Canagliflozin/Metforminhydrochlorid

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

1. Was ist Vokanamet und wofür wird es angewendet?

Vokanamet enthält zwei verschiedene Wirkstoffe, Canagliflozin und Metformin. Dies sind zwei Arzneimittel, die gemeinsam, aber auf unterschiedliche Art den Blutzuckerspiegel bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus senken.

Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet werden, die Sie möglicherweise bereits zur Behandlung Ihres Typ-2-Diabetes mellitus erhalten (z. B. Insulin, einem DPP-4-Inhibitor [wie Sitagliptin, Saxagliptin oder Linagliptin], einem Sulfonylharnstoff [wie Glimepirid oder Glipizid] oder Pioglitazon). Möglicherweise nehmen Sie bereits eines oder mehrere dieser Arzneimittel zur Behandlung Ihres Typ-2-Diabetes mellitus ein. Vokanamet wird angewendet, wenn Ihr Blutzuckerspiegel nicht ausreichend durch Metformin allein oder zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln kontrolliert werden kann. Wenn Sie bereits Canagliflozin und Metformin als einzelne Tabletten einnehmen, kann Vokanamet diese als eine Tablette ersetzen.

Wichtig ist, dass Sie die Ratschläge, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal bezüglich Ernährung und Bewegung gegeben hat, weiterhin einhalten.

Was ist Typ-2-Diabetes mellitus?

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine Krankheit, bei der 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. In diesem Fall häuft sich Zucker (Glucose) in Ihrem Blut an. Dies kann wiederum zu schwerwiegenden medizinischen Erkrankungen, wie Herzerkrankung, Nierenerkrankung, Erblindung und Amputation führen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vokanamet beachten?

Vokanamet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Canagliflozin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben
- wenn Sie an einer schweren Infektion leiden
- wenn Sie viel Wasser verloren haben (Dehydratation), z.B. aufgrund eines langanhaltenden oder schweren Durchfalls oder wenn Sie sich mehrmals hintereinander erbrochen haben
- wenn Sie ein diabetisches Präkoma haben
- wenn bei Ihnen eine diabetische Ketoazidose (eine Komplikation des Diabetes mellitus mit hohem Blutzuckerspiegel, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen) vorliegt
- wenn Sie kürzlich einen Herzanfall (Herzinfarkt) erlitten haben oder an schweren Kreislaufproblemen wie z. B. Schock oder Schwierigkeiten beim Atmen leiden
- wenn Sie übermäßig Alkohol trinken (entweder jeden Tag oder von Zeit zu Zeit)
- wenn Sie eine Herzinsuffizienz haben oder vor kurzem hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

-
- 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 jemals eine schwerwiegende Herzerkrankung oder einen Schlaganfall hatten.
- wenn Sie Arzneimittel zur Blutdrucksenkung (Antihypertonika) einnehmen oder jemals einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) hatten. Weitere Informationen finden Sie unten im Abschnitt „Einnahme von Vokanamet zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Nierenfunktion

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

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Die Laktatazidose stellt einen medizinischen Notfall dar und muss in einem Krankenhaus behandelt werden. Wenn Sie Zeichen einer Laktatazidose bemerken, wie z.B. Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, starkes Schwächegefühl, Muskelkrämpfe, Gewichtsabnahme ohne erkennbaren Grund, beschleunigte Atmung, Kältegefühl oder allgemeines Unwohlsein, **beenden Sie die Einnahme von Vokanamet sofort und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder suchen das nächstgelegene Krankenhaus auf.** Siehe Abschnitt 4.

Operationen und Röntgenuntersuchungen

Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Vokanamet einnehmen, wenn bei Ihnen eine der folgenden Maßnahmen geplant ist:

- eine Operation unter Allgemein-, Spinal oder Periduralanästhesie. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Vokanamet für ein paar Tage vor und nach der Operation unterbrechen.
- eine Röntgenuntersuchung mit Injektion eines Kontrastmittels. Es wird notwendig sein, dass Sie die Einnahme von Vokanamet vor oder zum Zeitpunkt der Röntgenuntersuchung sowie für 2 oder mehr Tage danach unterbrechen. Bevor Sie wieder mit der Einnahme von Vokanamet beginnen, sollte Ihre Nierenfunktion getestet werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie während der Unterbrechung Ihrer Behandlung mit Vokanamet eine andere Behandlung zur Blutzuckerkontrolle benötigen. Es ist wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes genau befolgen.

Zucker im Urin

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Vokanamet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Vokanamet 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 Arzneimittel die Wirkungsweise 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 anwenden:

- Insulin oder einen Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glipizid) zur Behandlung eines Diabetes mellitus - Ihr Arzt wird möglicherweise deren Dosis reduzieren, um zu vermeiden, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu sehr sinkt (Hypoglykämie).
- Arzneimittel zur Blutdrucksenkung (Antihypertonika), einschließlich Diuretika (Arzneimittel zur Entfernung von überschüssigem Wasser aus dem Körper, „Wassertabletten“), weil auch diese Arzneimittel Ihren Blutdruck durch Entfernen überschüssiger Flüssigkeit aus dem Körper senken können. Mögliche Zeichen eines zu hohen Flüssigkeitsverlustes sind unter „Dehydratation“ in Abschnitt 4. aufgelistet.
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)
- Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (Arzneimittel zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Efavirenz oder Ritonavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung der 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 Vokanamet eingenommen werden.
- Dabigatran (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung, das das Risiko einer Blutgerinnselbildung vermindert)
- Arzneimittel, die Alkohol enthalten. Siehe Abschnitt „Einnahme von Vokanamet zusammen mit Alkohol“.
- iodhaltige Kontrastmittel (Arzneimittel, die bei Röntgenuntersuchungen verwendet werden), siehe Abschnitt „Operationen und Röntgenuntersuchungen“.
- Cimetidin (Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden)
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Krankheiten wie z. B. schwerer Hautentzündungen oder Asthma) zum Einnehmen, zur Injektion oder zum Inhalieren

- Beta-2-Agonisten (wie z. B. Salbutamol oder Terbutalin) zur Behandlung von Asthma.

Einnahme von Vokanamet zusammen mit Alkohol

Verzichten Sie auf den Konsum großer Mengen Alkohol und auf die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Ihr Risiko für die Anreicherung von Milchsäure im Blut (Laktatazidose) ist erhöht, wenn Sie zu viel Alkohol zu sich nehmen. Die Wahrscheinlichkeit einer Laktatazidose ist besonders hoch, wenn Sie bereits fasten, fehlernährt sind oder Leberprobleme haben. Siehe Abschnitt „Achten Sie auf Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.

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.

Canagliflozin, einer der Bestandteile von Vokanamet, sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie am besten Ihren Blutzucker ohne Vokanamet kontrollieren, sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind.

Wenn Sie stillen, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, ob Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden oder abstillen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vokanamet hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen oder Fahrrad zu fahren und Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen. Es wurde jedoch über Schwindel oder Benommenheit berichtet, die Ihre Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen oder Fahrrad zu fahren und Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

Die Einnahme von Vokanamet zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln wie den sogenannten Sulfonylharnstoffen (z. B. Glimepirid oder Glipizid) oder Insulin kann 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 oder Maschinen zu bedienen. Teilen Sie Ihrem Arzt so schnell wie möglich mit, wenn Sie Symptome eines niedrigen Blutzuckers bemerken.

3. Wie ist Vokanamet 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 Vokanamet-Dosis beträgt zweimal täglich 1 Tablette.
- Welche Stärke von Vokanamet Sie einnehmen werden, hängt von Ihrer Erkrankung und der Menge an Canagliflozin und Metformin ab, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels benötigen.
- Ihr Arzt wird Ihnen die Stärke verschreiben, die für Sie richtig ist.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit mindestens einem halben Glas Wasser.
- Am besten nehmen Sie die Tablette zu einer Mahlzeit ein. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass Sie Magenbeschwerden bekommen.
- Versuchen Sie, die Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen. Dies wird Ihnen helfen, an eine regelmäßige Einnahme zu denken.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt dieses Arzneimittel zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln wie Cholestyramin verschrieben hat, sollten Sie dieses Arzneimittel mindestens

1 Stunde vor oder 4 Stunden bis 6 Stunden nach dem cholesterinsenkenden Arzneimittel einnehmen.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen Vokanamet möglicherweise zusammen mit einem anderen blutzuckersenkenden 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 mellitus kontrollieren zu können, müssen Sie weiterhin die Ernährungs- und Bewegungsratschläge Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals befolgen. Insbesondere wenn Sie eine Gewichtskontrolldiät für Diabetiker einhalten, setzen Sie dies während der Einnahme dieses Arzneimittels fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Vokanamet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Vokanamet vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese 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, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vokanamet 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 Vokanamet sofort ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder suchen das nächstgelegene Krankenhaus auf, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Laktatazidose (sehr selten, betrifft bis zu 1 von 10.000 Behandelten)

- zu viel Milchsäure im Blut (Laktatazidose). Dies kommt besonders häufig bei Patienten mit Nierenproblemen vor. Laktatazidose kann auch durch exzessiven Alkoholkonsum oder langes Fasten verursacht werden.

Mögliche Hinweise auf eine Laktatazidose:

- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen
- starkes Schwächegefühl
- Muskelkrämpfe
- Gewichtsabnahme ohne plausible Erklärung
- rasche Atmung
- Kältegefühl oder allgemeines Unwohlsein.

Setzen Sie Vokanamet sofort ab und wenden Sie sich schnellstmöglich an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

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

- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydratation). Dies geschieht besonders häufig bei älteren Patienten (75 Jahre und älter), Patienten mit Nierenproblemen und Patienten, die Wassertabletten (Diuretika) einnehmen.

Mögliche Symptome einer Dehydratation sind:

- Benommenheits- und Schwindelgefühl
- Bewusstlosigkeit (Ohnmacht) oder Schwindelgefühl oder Ohnmacht beim Aufstehen
- sehr trockener oder klebriger Mund, starkes Durstgefühl
- starkes Schwächegefühl oder starke Müdigkeit
- Ausscheidung von wenig oder gar keinem Urin
- 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 Vokanamet zeitweise oder ganz zu beenden.

Informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich, 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 niedrigen Blutzuckerspiegels sind:

- Verschwommensehen
- Kribbeln in den Lippen
- Zittern, Schwitzen, blasses Aussehen
- Wechsel der Stimmung oder Gefühl der Ängstlichkeit oder Verwirrtheit.

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

Weitere Nebenwirkungen bei alleiniger Einnahme von Canagliflozin:

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

- Blutuntersuchungen können Änderungen der Blutfettwerte (Cholesterin) und eine Zunahme der roten Blutkörperchen in Ihrem Blut (Hämatokrit) anzeigen.

Gelegentlich (kann 1bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

- Hautausschlag oder Hautrötung – diese können Jucken und Hautknötchen, Nässen oder Blasenbildung einschließen.
- Nesselsucht
- Blutuntersuchungen können Änderungen aufzeigen, die Ihre Nierenfunktion (erhöhte Kreatinin oder Harnstoffwerte) oder einen erhöhten Kaliumwert betreffen
- Blutuntersuchungen können einen Anstieg Ihrer Phosphatwerte 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).

Nebenwirkungen, die bei alleiniger Einnahme von Metformin auftreten können und für Canagliflozin nicht beschrieben wurden:

- sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit
- häufig: metallischer Geschmack (Geschmacksstörung)
- sehr selten: verminderter Vitamin-B₁₂-Spiegel (kann eine Anämie verursachen – geringe Zahl an roten Blutkörperchen), abnorme Leberfunktionswerte, Hepatitis (eine Entzündung der Leber) und Juckreiz.

Meldung von Nebenwirkungen

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. 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 Vokanamet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen dieses Vokanamet nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Verpackung oder 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 Vokanamet enthält

- Die Wirkstoffe sind: Canagliflozin und Metforminhydrochlorid.
 - Jede 50 mg/850 mg-Tablette enthält 50 mg Canagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
 - Jede 50 mg/1000 mg-Tablette enthält 50 mg Canagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.
 - Jede 150 mg/850 mg-Tablette enthält 150 mg Canagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
 - Jede 150 mg/1000 mg-Tablette enthält 150 mg Canagliflozin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.
 - Filmüberzug:
 - 50 mg/850 mg-Tabletten: Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II, III)-oxid (E172).
 - 50 mg/1000 mg-Tabletten: Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).
 - 150 mg/850 mg-Tabletten: Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).
 - 150 mg/1000 mg-Tabletten: Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II, III)-oxid (E172).

Wie Vokanamet aussieht und Inhalt der Packung

- Vokanamet 50 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind pink, kapselförmig, 20 mm lang und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „358“ auf der anderen Seite versehen.
- Vokanamet 50 mg/1000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind beige, kapselförmig, 21 mm lang und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „551“ auf der anderen Seite versehen.
- Vokanamet 150 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hellgelb, kapselförmig, 21 mm lang und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „418“ auf der anderen Seite versehen.
- Vokanamet 150 mg/1000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind violett, kapselförmig, 22 mm lang und mit der Prägung „CM“ auf der einen und „611“ auf der anderen Seite versehen.

Vokanamet ist in HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss verfügbar. Die Packungsgrößen sind Umkartons mit 20, 60 und 180 Filmtabletten (3 Flaschen mit jeweils 60 Tabletten).

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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. Ilżecka 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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 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

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

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/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 1494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

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