ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 100 mg Filmtabletten
Invokana 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Invokana 100 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg Canagliflozin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 39,2 mg Lactose.

Invokana 300 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 300 mg Canagliflozin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 117,78 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Invokana 100 mg Filmtabletten

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

Invokana 300 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Invokana ist für die Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf die Kombination von Therapien, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse und die untersuchten Populationen sind den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate - eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, kann die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Empfehlungen zur Dosisanpassung gemäß der eGFR sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Eine Dosiserhöhung 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 Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung
Für die Behandlung der diabetischen Nephropathie ist eine Dosis von 100 mg Canagliflozin einmal täglich zusätzlich zur Standardversorgung (z.B. ACE-Hemmer oder ARBs) anzuwenden (siehe Tabelle 1). Da die blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung reduziert und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht vorhanden ist, ist die zusätzliche Gabe anderer blutzuckersenkender Mittel in Erwägung zu ziehen, wenn eine intensivere Blutzuckerkontrolle erforderlich ist. Empfehlungen zur Dosisanpassung gemäß der eGFR sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Dosisanpassung[a]

eGFR (ml/min/1,73 m^2) oder CrCl (ml/min)	**Tagesgesamtdosis Canagliflozin**
≥ 60	Einleitung der Therapie mit 100 mg. Bei Patienten, die 100 mg vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.
30 bis < 60[b]	100 mg anwenden.
< 30[b, c]	Fortsetzung mit 100 mg bei Patienten, die bereits Invokana einnehmen[d]. Die Therapie mit Invokana ist nicht einzuleiten.

[a] Siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2
[b] Wenn eine intensivere Blutzuckerkontrolle erforderlich ist, ist die zusätzliche Gabe anderer blutzuckersenkender Mittel in Erwägung zu ziehen
[c] Bei urinbasierter Albumin-Kreatinin-Quotient > 300 mg/g
[d] Gabe bis zur Dialyse oder Nierentransplantation fortsetzen

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

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

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie), berichtet, besonders unter der 300-mg-Dosis. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten mehr Ereignisse mit erhöhten Kaliumwerten und größeren Anstiegen von Serum-Kreatinin und Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte daher die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Unabhängig von der eGFR vor der Behandlung kam es bei mit Canagliflozin behandelten Patienten zu einem anfänglichen Absinken der eGFR, das sich anschließend im Laufe der Zeit abschwächte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:
- vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin und danach mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen

Es liegen Erfahrungen mit Canagliflozin für die Behandlung der diabetischen Nephropathie (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) sowohl mit als auch ohne Albuminurie vor. Obwohl beide Patientengruppen profitierten, haben Patienten mit Albuminurie möglicherweise einen größeren Nutzen durch die Behandlulng mit Canagliflozin.

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

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

Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², bei Patienten unter Antihypertonika mit Hypotonie in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Diuretika erhalten oder bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

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

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

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlich verlaufender Fälle, wurden 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 DKA scheint bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung, die Insulin benötigen, höher zu sein.

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.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die wegen akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Wenn möglich, unterbrechen Sie die Behandlung mit Invokana für einen angemessenen Zeitraum (Tage) vor größeren chirurgischen Eingriffen, einschließlich abdominaler und bariatrischer Eingriffe, oder anderen invasiven Eingriffen, die längeres

Fasten erfordern. Die Überwachung auf frühe Anzeichen und Symptome einer DKA wird empfohlen. Erwägen Sie eine alternative antihyperglykämische Therapie, einschließlich Insulin.

Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Invokana kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

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

Die diabetische Ketoazidose kann bei einigen Patienten nach Absetzen von Invokana länger andauern, d. h. sie kann länger andauern als aufgrund der Plasmahalbwertszeit von Canagliflozin zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde eine prolongierte Glukosurie zusammen mit einer anhaltenden DKA beobachtet. Canagliflozin-unabhängige Faktoren können an einer länger anhaltenden DKA beteiligt sein. Insulinmangel kann zu einer anhaltenden diabetischen Ketoazidose beitragen und muss bei Nachweis behandelt werden.

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 Dehydrierung 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.

Amputationen an den unteren Gliedmaßen

In klinischen Langzeitstudien mit Canagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und mit einer nachgewiesenen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mindestens 2 Risikofaktoren für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung war Invokana im Vergleich zu Placebo mit einem erhöhten Risiko von Amputationen an den unteren Gliedmaßen assoziiert (0,63 bzw. 0,34 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), und diese Erhöhung trat vor allem im Zehen- und Mittelfußbereich auf (siehe Abschnitt 4.8.). In einer klinischen Langzeitstudie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie wurde bei mit Canagliflozin 100 mg behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo kein Unterschied hinsichtlich des Risikos von Amputationen an den unteren Gliedmaßen beobachtet. In dieser Studie wurden die nachstehend beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen angewendet. Da ein zugrundeliegender Mechanismus nicht nachgewiesen werden konnte, sind die Risikofaktoren für Amputationen, abgesehen von generellen Risikofaktoren, nicht bekannt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Invokana sind Faktoren in der Anamnese des Patienten zu berücksichtigen, die das Risiko für eine Amputation erhöhen könnten. Als Vorsichtsmaßnahme sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit höherem Risiko für Amputationen sorgfältig zu überwachen und Patienten über die Wichtigkeit einer routinemäßigen präventiven Fußpflege und das Aufrechterhalten einer ausreichenden Hydration zu beraten. Auch sollte in Erwägung gezogen werden, die Therapie mit Invokana bei Patienten abzusetzen, bei denen Ereignisse eintreten, die einer Amputation vorausgehen können, wie etwa ein Hautgeschwür an den unteren Gliedmaßen, Infektionen, Osteomyelitis oder Gangrän.

Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineum gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Invokana abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Hämatokrit-Erhöhung

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

Ältere Menschen

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

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2($SGLT_2$)-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, die in einigen Fällen zu einer Phimose und/oder einer Zirkumzision führte. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die entweder von einem Arzt verschrieben wurden oder, unter Fortsetzung der Behandlung mit Invokana, durch Selbstbehandlung erfolgten.

Harnwegsinfektionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis, bei Patienten, die Canagliflozin einnahmen, gemeldet. Häufig führten diese komplizierten Harnwegsinfektionen zur Unterbrechung der Behandlung. Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine temporäre Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin in Betracht gezogen werden.

Herzinsuffizienz

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

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

Lactoseintoleranz

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und Insulinsekretagoga

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin

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

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

Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥ 60 ml/min aufweisen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Dosiserhöhung auf 300 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 45 ml/min bis < 60 ml/min, die

gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einnehmen, eine gleichzeitige Therapie mit einem UGT-Enzym-Induktor erhalten und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, sollten andere Blutzucker-senkende Therapien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

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

Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel

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

Lithium
Die gleichzeitige Anwendung eines SGLT2-Inhibitors mit Lithium kann die Lithium-Konzentration im Serum verringern. Die Serum-Lithium-Konzentration ist während der Behandlung mit Canagliflozin genauer zu überwachen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Änderungen der Dosierung.

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

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

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

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

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Laboruntersuchungen

1,5-AG-Assay

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

1,5-AG-Assays zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, verwendet werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG-Assays zu kontaktieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde in 15 doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3- und Phase-4-Studien an 22.645 Patienten mit Typ-2-Diabetes evaluiert, von denen 13.278 mit Canagliflozin und 9.367 mit einem Vergleichspräparat behandelt wurden. Insgesamt wurden 10.134 Patienten in zwei speziellen kardiovaskulären Studien mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 149 Wochen behandelt (223 Wochen in der Studie CANVAS und 94 Wochen in der Studie CANVAS-R); 8.114 Patienten wurden in 12 doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3- und Phase-4-Studien mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 49 Wochen behandelt. In einer speziellen Studie zu renalen Ergebnissen hatten insgesamt 4.397 Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie eine durchschnittliche Expositionsdauer von 115 Wochen.

Die primäre Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte anhand einer gepoolten Analyse (n = 2.313) von vier 26-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Metformin und Pioglitazon). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren

Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff, vulvovaginale Kandidosen, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie (z. B. Miktionshäufigkeit). Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch bei ≥ 0,5% aller in diesen Studien mit Canagliflozin behandelten Patienten führten, waren vulvovaginale Kandidosen (0,7% der Patientinnen) und Balanitis oder Balanoposthitis (0,5% der Patienten). Zur Bewertung der berichteten Nebenwirkungen und Identifizierung der Nebenwirkungen (Tabelle 2) wurden zusätzliche Sicherheitsanalysen der Daten (einschließlich der Langzeitdaten) von dem gesamten Studienprogramm mit Canagliflozin (placebo- und aktiv kontrollierte Studien) durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 basieren auf der gepoolten Analyse der oben beschriebenen placebo- und aktiv kontrollierten klinischen Studien. Nebenwirkungen berichtet aus weltweiter Anwendung nach Markteinführung von Canagliflozin sind ebenso in der Tabelle enthalten. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten < 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus placebo-[a] und aktiv kontrollierten Studien[a] und aus Erfahrung nach Markteinführung

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Vulvovaginale Kandidose[b, j]
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis[b, k], Harnwegsinfektion[c] (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet)
Nicht bekannt	Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän)[d]
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff[e]
Gelegentlich	Dehydrierung[a]
Selten	Diabetische Ketoazidose[b]
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	posturaler Schwindel[a], Synkope[a]
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie[a], orthostatische Hypotonie[a]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst[f], Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Photosensitivität, Ausschlag[g], Urtikaria
Selten	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche[h]

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie[i]
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie[l], erhöhter Hämatokrit[b,m]
Gelegentlich	erhöhtes Kreatinin im Blut[b,n], erhöhter Harnstoff im Blut[b,o], erhöhtes Kalium im Blut[b,p], erhöhtes Phosphat im Blut[q]
Chirurgische und medizinische Eingriffe	
Gelegentlich	Amputationen an den unteren Gliedmaßen (vornehmlich von Zehen und Mittelfuß) vor allem bei Patienten mit hohem Risiko für Herzerkrankungen[b]

[a] In Assoziation mit einem Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4. und Beschreibung der nachstehenden Nebenwirkung.

[b] Siehe Abschnitt 4.4. und Beschreibung der nachstehenden Nebenwirkung.

[c] Siehe Beschreibung der nachstehenden Nebenwirkung.

[d] siehe Abschnitt 4.4.

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

[f] Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.

[g] Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein

[h] In Verbindung mit Knochenfraktur; siehe Beschreibung der nachstehenden Nebenwirkung.

[i] Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.

[j] Vulvovaginalkandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.

[k] Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, *Candida*-Balanitis, und genitale Pilzinfektion ein.

[l] Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen beim Gesamtcholesterin unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg *versus* Placebo 3,4% und 5,2% *versus* 0,9%, beim HDL-Cholesterin 9,4% und 10,3% *versus* 4,0%, beim LDL-Cholesterin 5,7% und 9,3% *versus* 1,3%, beim Nicht-HDL-Cholesterin 2,2% und 4,4% *versus* 0,7%, und bei den Triglyceriden 2,4% und 0,0% *versus* 7,6%.

[m] Die durchschnittlichen 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.

[n] 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.

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

[p] 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.

[q] 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

Diabetische Ketoazidose

In einer Langzeitstudie zu renalen Ergebnissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie betrugen die Inzidenzraten bewerteter Ereignisse diabetischer Ketoazidose (DKA) bei Canagliflozin 100 mg und Placebo 0,21 (0,5 %, 12/2.200) bzw. 0,03 (0,1 %, 2/2.197) pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung; von den 14 Patienten mit DKA hatten 8 (7 unter Canagliflozin 100 mg und 1 unter Placebo) eine eGFR vor der Behandlung von 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 (siehe Abschnitt 4.4).

Amputationen an den unteren Gliedmaßen

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nachweislich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mindestens zwei Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufwiesen, war Canagliflozin mit einem erhöhten Risiko für eine Amputation an den unteren Gliedmaßen assoziiert, wie im Integrierten CANVAS-Programm zu beobachten war, das aus der Studie CANVAS und der Studie CANVAS-R bestand, zwei groß angelegten, randomisierten, placebokontrollierten Langzeitstudien mit 10.134 Patienten. Das Ungleichgewicht trat bereits in den ersten 26 Wochen der Therapie auf. Patienten wurden in den Studien CANVAS und CANVAS-R durchschnittlich 5,7 bzw. 2,1 Jahre nachbeobachtet. Unabhängig von der Behandlung mit Canagliflozin oder Placebo war das Risiko für eine Amputation bei Patienten mit einer früheren Amputation, peripheren Gefäßerkrankungen und Neuropathie in der Anamnese des Ausgangszeitpunkts am höchsten. Das Risiko für eine Amputation an den unteren Gliedmaßen war nicht dosisabhängig. Die Amputationsergebnisse des Integrierten CANVAS-Programms sind in Tabelle3 dargestellt.

Beim Risiko von Amputationen an den unteren Gliedmaßen gab es in CREDENCE, einer Langzeitstudie zu renalen Ergebnissen bei 4.397 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie, im Zusammenhang mit der Anwendung von Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu Placebo keinen Unterschied (1,2 bzw. 1,1 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [HR: 1,11; 95% KI 0,79; 1,56]) (siehe Abschnitt 4.4). In anderen Typ-2-Diabetes-Studien mit Canagliflozin, in die eine Population von 8.114 Diabetikern eingeschlossen war, wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos für eine Amputation an den unteren Gliedmaßen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

Tabelle 3: Integrierte Analyse der Amputationen in CANVAS UND CANVAS-R

	Placebo N = 4.344	**Canagliflozin N = 5.790**
Gesamtzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre)	0,34	0,63
HR (95% KI) vs. Placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Kleinere Amputation, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Größere Amputation, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Anmerkung: Die Inzidenz basiert auf der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Amputation, nicht der Gesamtanzahl der Amputationsereignisse. Die Nachbeobachtung eines Patienten wird von Tag 1 bis zum Datum des ersten Amputationsereignisses berechnet. Bei einigen Patienten wurden Mehrfachamputationen durchgeführt. Der Prozentsatz der kleinen und größeren Amputationen basiert auf der jeweils höchstgradigen Amputation des Patienten.

* Zeh und Mittelfuß

† Knöchel, unterhalb des Knies und oberhalb des Knies

Bei den Studienteilnehmern im CANVAS-Programm, die sich einer Amputation unterziehen mussten, waren Zeh und Mittelfuß die häufigsten Lokalisationen (71%) in beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 3). Mehrfachamputationen (teilweise an beiden unteren Gliedmaßen) wurden in beiden Behandlungsgruppen selten und in ähnlichem Ausmaß beobachtet.

Infektionen der unteren Gliedmaßen, diabetische Fußulzera, periphere arterielle Erkrankungen und Gangrän waren die häufigsten medizinischen Ereignisse, die mit der Notwendigkeit einer Amputation in beiden Behandlungsgruppen einhergingen (siehe Abschnitt 4.4).

Mit Volumenmangel assoziierte Nebenwirkungen

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

In einer der speziellen kardiovaskulären Langzeitstudien (CANVAS), in der die Patienten generell älter waren und eine höhere Rate Diabetes-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrugen die Inzidenzraten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel 2,3 Ereignisse unter Canagliflozin 100 mg, 2,9 Ereignisse unter Canagliflozin 300 mg und 1,9 Ereignisse unter Placebo, jeweils pro 100 Patientenjahre.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen wurde, unter Einschluss beider Canagliflozin-Dosen, eine größere gepoolte Analyse der Patientendaten (N = 12.441) aus 13 kontrollierten Phase-3- und Phase-4-Studien durchgeführt. In dieser gepoolten Analyse wiesen Patienten mit Schleifendiuretika, Patienten mit einer 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. Für Patienten mit Schleifendiuretika betrugen die Inzidenzraten 5,0 Ereignisse unter Canagliflozin 100 mg und 5,7 Ereignisse unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 4,1 Ereignissen in der Kontrollgruppe, jeweils pro 100 Patientenjahre unter Exposition. Für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m^2 betrugen die Inzidenzraten 5,2 Ereignisse unter Canagliflozin 100 mg und 5,4 Ereignisse unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 3,1 Ereignissen in der Kontrollgruppe, jeweils pro 100 Patientenjahre unter Exposition. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzraten 5,3 Ereignisse unter Canagliflozin 100 mg und 6,1 Ereignisse unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,4 Ereignissen in der Kontrollgruppe, jeweils pro 100 Patientenjahre unter Exposition (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In einer Langzeitstudie zu renalen Ergebnissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie betrugen die Inzidenzraten der Ereignisse im Zusammenhang mit Volumenmangel bei Canagliflozin 100 mg und Palacebo 2,84 bzw. 2,35 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Es wurde beobachtet, dass die Inzidenzrate mit abnehmender eGFR stieg. Bei Teilnehmern mit eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 45 ml/min/1,73 m² war die Inzidenzrate bezüglich Volumenmangel in der Canagliflozin-Gruppe (4,91 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) höher als in der Placebo-Gruppe (2,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre); allerdings waren in den Untergruppen mit eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 und eGFR 60 ml/min/1,73 m^2 bis < 90 ml/min/1,73 m^2 die Inzidenzraten zwischen den Gruppen vergleichbar.

In der speziellen kardiovaskulären Studie und der größeren gepoolten Analyse sowie in einer speziellen Studie zu den renalen Ergebnissen waren Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen bezogen auf einen Volumenmangel unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

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

durchschnittliche (mediane) Infektionsdauer in der Canagliflozin-Gruppe länger als in der Placebo-Gruppe.

Candida-Balanitis oder Balanoposthitis trat bei männlichen Patienten mit einer Rate von 2,98 bzw. 0,79 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Canagliflozin bzw. Placebo auf. Von den männlichen Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 2,4% mehr als eine Infektion. Ein Absetzen von Canagliflozin bei männlichen Patienten aufgrund von *Candida*-Balanitis oder Balanoposthitis erfolgte mit einer Rate von 0,37 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Eine Phimose trat unter Canagliflozin bzw. Placebo mit einer Rate von 0,39 bzw. 0,07 Ereignissen pro 100 Patientenjahre auf. Eine Zirkumzision wurde unter Canagliflozin bzw. Placebo mit einer Rate von 0,31 bzw. 0,09 Ereignissen pro 100 Patientenjahre durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Harnwegsinfektionen

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

Nach Markteinführung wurden jedoch Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis, bei Patienten, die Canagliflozin einnahmen, gemeldet. Häufig wurde bei diesen komplizierten Harnwegsinfektionen die Behandlung unterbrochen.

Knochenbrüche

In einer kardiovaskulären Studie (CANVAS) mit 4.327 behandelten Teilnehmern mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mindestens zwei Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrugen die Inzidenzraten aller bewerteten Knochenfrakturen unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo 1,6 Ereignisse, 1,8 Ereignisse bzw. 1,1 Ereignisse, jeweils pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung. Dieses Ungleichgewicht wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapie beobachtet.

In zwei anderen Langzeitstudien sowie in Studien, die an der allgemeinen Population von Diabetikern durchgeführt wurden, wurde bei Canagliflozin im Vergleich zur Kontrolle kein Unterschied bezüglich des Risikos von Knochenbrüchen beobachtet. In einer zweiten kardiovaskulären Studie (CANVAS-R) mit 5.807 behandelten Teilnehmern mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mindestens zwei Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrugen die Inzidenzraten aller bewerteten Knochenfrakturen unter Canagliflozin bzw. Placebo 1,1 Ereignisse bzw. 1,3 Ereignisse, jeweils pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung.

In einer Langzeitstudie zu renalen Ergebnissen bei 4.397 behandelten Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie betrugen die Inzidenzraten aller bewerteten Knochenbrüche sowohl bei Canagliflozin 100 mg als auch bei Placebo 1,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung. In anderen Typ-2-Diabetes-Studien mit Canagliflozin, in die eine Population von 7.729 Diabetikern eingeschlossen war und in denen Knochenbrüche bewertet wurden, betrugen die Inzidenzraten aller bewerteten Knochenfrakturen unter Canagliflozin bzw. Komparator 1,2 Ereignisse bzw. 1,1 Ereignisse pro 100 Patientenjahre der Nachbeobachtung. Nach 104 Behandlungswochen beeinträchtigte Canagliflozin die Knochendichte nicht nachteilig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei einer gepoolten Analyse von 13 placebokontrollierten 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 Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) mit Inzidenzraten von 5,3 Ereignissen, 6,1 Ereignissen bzw. 2,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre

unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo. Unter Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg wurden Abnahmen der eGFR (-3,4 bzw. -4.7 ml/min/1,73 m^2) im Vergleich zur Placebogruppe (-4,2 ml/min/1,73 m^2) berichtet. Der mittlere Ausgangswert der eGFR betrug 62,5, 64,7 bzw. 63,5 ml/min/1,73 m^2 unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus
Patienten mit einer Ausgangs-eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 hatten mit Inzidenzraten von 5,3 Ereignissen, 5,1 Ereignissen und 3,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Gesamtinzidenzrate erhöhter Serum-Kalium-Werte war mit Inzidenzraten von 4,9 Ereignissen, 6,1 Ereignissen und 5,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehend und erforderten keine besonderen Maßnahmen.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde unter beiden Canagliflozin-Dosen ein Anstieg des Serum-Kreatinins von 9,2 µmol/l und des BUN von annähernd 1.0 mmol/l beobachtet.

Die Inzidenzraten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine größere Abnahme der eGFR (> 30%) auftrat, betrugen 7,3 Ereignisse, 8,1 Ereignisse und 6,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo. Bei der letzten Beurteilung nach dem Ausgangszeitpunkt betrugen die Inzidenzraten solcher Abnahmen 3,3 Ereignisse unter Canagliflozin 100 mg, 2,7 Ereignisse unter Canagliflozin 300 mg und 3,7 Ereignisse unter Placebo, jeweils pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den mit Canagliflozin behandelten Patienten kam es unabhängig vom eGFR-Ausgangswert zunächst zu einer Abnahme der mittleren eGFR. Danach wurde die eGFR während der weiteren Behandlung aufrechterhalten oder erhöhte sich zunehmend. Der mittlere eGFR-Wert kehrte nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück, was darauf hindeutet, dass hämodynamische Veränderungen eine Rolle bei diesen Veränderungen der Nierenfunktion spielen könnten.

Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit diabetischer Nephropathie bei Typ-2-Diabetes mellitus
In einer Langzeitstudie zu renalen Ergebnissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie traten nierenbedingte Ereignisse in beiden Gruppen häufig, aber in der Canagliflozin-Gruppe (5,71 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) weniger häufig auf als in der Placebo-Gruppe (7,91 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Schwerwiegende und schwere nierenbedingte Ereignisse waren in der Canagliflozin-Gruppe ebenfalls seltener als in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenzraten nierenbedingter Ereignisse waren in allen drei eGFR-Strata bei Canagliflozin niedriger als bei Placebo; die höchste Inzidenzrate nierenbedingter Ereignisse wurde im Stratum eGFR 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 beobachtet (9,47 bzw. 12,80 Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei Canagliflozin bzw. Placebo).

In der Langzeitstudie zu den renalen Ergebnissen wurden bei Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu Placebo keine Unterschiede beim Kaliumwert im Serum, kein Anstieg der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperkaliämie und keine absoluten (> 6,5 mEq/l) oder relativen (> obere Normgrenze und > 15 % Erhöhung gegenüber Baseline) Erhöhungen des Kaliumwerts im Serum beobachtet.

Im Allgemeinen wurden hinsichtlich Anomalien beim Phosphatwert keine Unausgewogenheiten beobachtet, weder insgesamt noch in einer der eGFR-Kategorien (45 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 bzw. 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 [CrCl 45 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min bzw. 30 ml/min bis < 45 ml/min]).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

Therapie

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BK02

Wirkmechanismus

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

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

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

Canagliflozin erhöht den Transport von Natrium zum distalen Tubulus, indem die SGLT2-abhängige Rückresorption von Glukose und von Natrium gehemmt wird, wodurch wiederum das

tubuloglomeruläre Feedback gesteigert wird; dies war in präklinischen Diabetesmodellen und in klinischen Studien mit einer Reduzierung des intraglomerulären Drucks und einer Abnahme der Hyperfiltration assoziiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle sowie eine Verringerung der kardiovaskulären und renalen Morbidität und Mortalität sind integrale Bestandteile der Behandlung von Typ-2-Diabetes.

Glykämische Wirksamkeit und Sicherheit
Insgesamt nahmen 10.501 Patienten mit Typ-2-Diabetes an zehn doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Invokana auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Die ethnische Verteilung umfasste 72% Weiße, 16% asiatischer Herkunft, 5% Farbige und 8% andere Gruppen. 17% der Patienten waren Hispanier. 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,5 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.135 Patienten ein Alter ≥ 65 Jahre und 513 Patienten ein Alter ≥ 75 Jahre hatten. 58% der Patienten hatten einen *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30 kg/m^2. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden 1.085 Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 ausgewertet.

Placebokontrollierte Studien

Canagliflozin wurde in der Monotherapie, in der dualen Therapie mit Metformin, in der dualen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und Pioglitazon und in der Kombinationstherapie mit Insulin untersucht (Tabelle 4). Verglichen mit Placebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich HbA_{1c}, dem Prozentsatz der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Nüchtern-Plasmaglucose (*fasting plasma glucose,* FPG) sowie der 2-Stunden-postprandialen Glucose (PPG) klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$). Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Ebenso wurde Canagliflozin als Triple-Therapie mit Metformin und Sitagliptin untersucht und mit einem Titrationsschema dosiert, das eine Anfangsdosis von 100 mg vorsah sowie eine Titration auf 300 mg bereits ab Woche 6 bei Patienten, die eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigten, eine entsprechende eGFR zeigten und Canagliflozin 100 mg entsprechend vertrugen (Tabelle 4).Canagliflozin führte bei Dosierung mit einem Titrationsschema zu klinisch und statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Ergebnissen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich HbA_{1c}, und Änderung der Nüchtern-Plasmaglucose (FPG) gegenüber dem Ausgangswert und zu einer statistisch signifikanten Verbesserung ($p < 0,01$) beim Prozentsatz der Patienten, die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Placebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus placebokontrollierten klinischen Studien[a]

Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		**Placebo (n = 192)**
	100 mg (n = 195)	**300 mg (n = 197)**	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,06	8,01	7,97
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,77	-1,03	0,14
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,91[b] (-1,09; -0,73)	-1,16[b] (-1,34; -0,98)	N/A[c]
Patienten (%), die einen $HbA_{1c} < 7\%$ erreichten	44,5[b]	62,4[b]	20,6
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	85,9	86,9	87,5
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,2[b] (-2,9; -1,6)	-3,3[b] (-4,0; -2,6)	N/A[c]
Duale Therapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		**Placebo + Metformin (n = 183)**
	100 mg (n = 368)	**300 mg (n = 367)**	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,94	7,95	7,96
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,62[b] (-0,76; -0,48)	-0,77[b] (-0,91; -0,64)	N/A[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 zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,5[b] (-3,1; -1,9)	-2,9[b] (-3,5; -2,3)	N/A[c]

Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		**Placebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n = 156)**
	100 mg (n = 157)	**300 mg (n = 156)**	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,71[b] (-0,90; -0,52)	-0,92[b] (-1,11; -0,73)	N/A[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 zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,4[b] (-2,1; -0,7)	-2,0[b] (-2,7; -1,3)	N/A[c]
Kombinationstherapie mit Insulin[d] (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		**Placebo + Insulin (n = 565)**
	100 mg (n = 566)	**300 mg (n = 587)**	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,65[b] (-0,73, -0,56)	-0,73[b] (-0,82; -0,65)	N/A[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 zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz zu Placebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	N/A[c]

Triple-Therapie mit Metformin und Sitagliptin[e] (26 Wochen)		
	Canagliflozin + Metformin und Sitagliptin[g] (n = 107)	**Placebo + Metformin und Sitagliptin (n = 106)**
HbA_{1c} (%)		
Mittlerer Ausgangswert	8,53	8,38
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,91	-0,01
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,89[b] (-1,19; -0,59)	
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	32[f]	12
Nüchtern-Plasmaglucose (mg/dl)		
Mittlerer Ausgangswert	186	180
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-30	-3
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-27[b] (-40; -14)	

Körpergewicht		
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,8	89,9
Veränderung zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-3,4	-1,6
Differenz zu Placebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,8[b] (-2,7; -0,9)	

[a] *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.
[b] p < 0,001 im Vergleich zu Placebo.
[c] Nicht zutreffend (*Not applicable*).
[d] Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel).
[e] Canagliflozin 100 mg mit Auftitration auf 300 mg
[f] p < 0,01 im Vergleich zu Placebo
[g] 90,7% der Patienten in der Canagliflozin-Gruppe auf 300 mg auftitriert

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

Aktiv kontrollierte Studien

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

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien[a]

Als duale Therapie 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 zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,01[b] (−0,11; 0,09)	-0,12[b] (−0,22; −0,02)	N/A[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 zum Ausgangswert in % (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0

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

[a] *Intent-to-treat*-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen *Rescue*-Therapie nutzte.
[b] p < 0,05.
[c] Nicht zutreffend (*Not applicable*).
[d] p < 0,001.

Canagliflozin als initiale Kombinationstherapie mit Metformin

Canagliflozin wurde in Kombination mit Metformin als initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne ausreichendes Ansprechen auf Diät und Bewegung untersucht. Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin XR führten zu einer statistisch signifikant stärkeren Verbesserung von HbA_{1c} im Vergleich zur jeweiligen Canagliflozin-Dosis (100 mg und 300 mg) alleine oder Metformin XR alleine (Tabelle 6)

Tabelle 6: Ergebnisse aus einer 26-wöchigen, aktiv kontrollierten klinischen Studie mit Canagliflozin als initiale Kombinationstherapie mit Metformin*

Wirksamkeits-parameter	**Metformin XR (n = 237)**	**Canagliflozin 100 mg (n = 237)**	**Canagliflozin 300 mg (n = 238)**	**Canagliflozin 100 mg + Metformin XR (n = 237)**	**Canagliflozin 300 mg + Metformin XR (n = 237)**
HbA_{1c} (%)					
Mittlerer Ausgangswert	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Differenz zu Canagliflozin 100 mg (adjustierter Mittelwert) (95% KI) †				-0,40‡ (-0,59, -0,21)	

Differenz zu Canagliflozin 300 mg (adjustierter Mittelwert) (95% KI) †					-0,36‡ (-0,56, -0,17)
Differenz zu Metformin XR (adjustierter Mittelwert) (95% KI) †		-0,06‡ (-0,26, 0,13)	-0,11‡ (-0,31, 0,08)	-0,46‡ (-0,66, -0,27)	-0,48‡ (-0,67, -0,28)
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43	39	43	50§§	57§§
Körpergewicht					
Mittlerer Ausgangswert in kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
Veränderung zum Ausgangs-wert in % (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Differenz zu Metformin XR (adjustierter Mittelwert) (95% KI)†		-0,9§§ (-1,6, -0,2)	-1,8§ (-2,6, -1,1)	-1,4‡ (-2,1, -0,6)	-2,1‡ (-2,9, -1,4)

* Intent-to-treat Population

† Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM) adjustiert auf Covariable einschließlich Ausgangswert und Stratifizierungsfaktor

‡ Adjustierter p = 0,001

§ Adjustierter p < 0,01

§§ Adjustierter p < 0,05

Besondere Patientengruppen

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

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

Patienten mit einer eGFR von < 60 ml/min/1,73 m^2
In einer gepoolten Analyse von Patienten (n = 721) mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 erbrachte Canagliflozin im Vergleich zu Placebo eine klinisch bedeutsame Reduktion des HbA_{1c} von 0,47 % unter Canagliflozin 100 mg und 0,52 % unter Canagliflozin 300 mg. Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2, die mit

Canagliflozin 100 mg und 300 mg behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Placebo durchschnittliche prozentuale Verbesserungen des Körpergewichts von -1,8 % und -2,0 % unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

In einer gepoolten Analyse von Patienten (N = 348) mit einer Ausgangs-eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 erbrachte Canagliflozin im Vergleich zu Placebo eine mäßige Reduktion des HbA_{1c} von -0,23 % unter Canagliflozin 100 mg und -0,39 % unter Canagliflozin 300 mg.

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

Nüchtern-Plasmaglucose

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

Postprandiale Glucose

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

Körpergewicht

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

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

Blutdruck

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

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

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

Kardiovaskuläre Ergebnisse im CANVAS-Programm

Die Wirkung von Canagliflozin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die eine nachgewiesene Herz-Kreislauf-Erkrankung hatten oder ein Risiko (zwei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren) für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung aufwiesen, wurde im Rahmen des CANVAS-Programms (integrierte Analyse der Studien CANVAS und CANVAS-R) untersucht. Bei diesen Studien handelte es sich um multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit vergleichbaren Ein- und Ausschlusskriterien und Patientenpopulationen. Im Rahmen des CANVAS-Programms wurde das Risiko eines Major Adverse Cardiovascular Event (MACE), definiert als Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht letalem Myokardinfarkt und nicht letalem Schlaganfall, zwischen Canagliflozin und Placebo vor dem Hintergrund einer Standardbehandlung von Diabetes mellitus und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen verglichen.

In der Studie CANVAS wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1:1 Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder dem passenden Placebo zugewiesen. In der Studie CANVAS-R wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 Canagliflozin 100 mg oder dem passenden Placebo zugeordnet, außerdem war nach Woche 13 (basierend auf Verträglichkeit und glykämischem Bedarf) eine Titration auf 300 mg erlaubt. Begleitende antidiabetische und atherosklerotische Therapien konnten entsprechend der Standardbehandlung für diese Erkrankungen angepasst werden.

Insgesamt wurden 10.134 Patienten (4.327 in CANVAS und 5.807 in CANVAS-R; insgesamt wurden 4.344 Patienten nach dem Zufallsprinzip Placebo und 5.790 Canagliflozin zugewiesen) und über eine durchschnittliche Expositionsdauer von 149 Wochen behandelt (223 Wochen in der Studie CANVAS und 94 Wochen in der Studie CANVAS-R). Bei 99,6% der Teilnehmer beider Studien wurde der Vitalstatus erhoben. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre und 64% der Teilnehmer waren männlich. Bei 66% der Teilnehmer lag eine anamnestisch bekannte nachgewiesene Herz-Kreislauf-Erkrankung vor, wobei 56% eine anamnestisch bekannte koronare Herzerkrankung, 19% zerebrovaskuläre Erkrankungen und 21% periphere Gefäßerkrankungen aufwiesen; bei 14% lag eine anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz vor.

Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert betrug 8,2% und die mittlere Erkrankungsdauer bezüglich Diabetes mellitus betrug 13,5 Jahre.

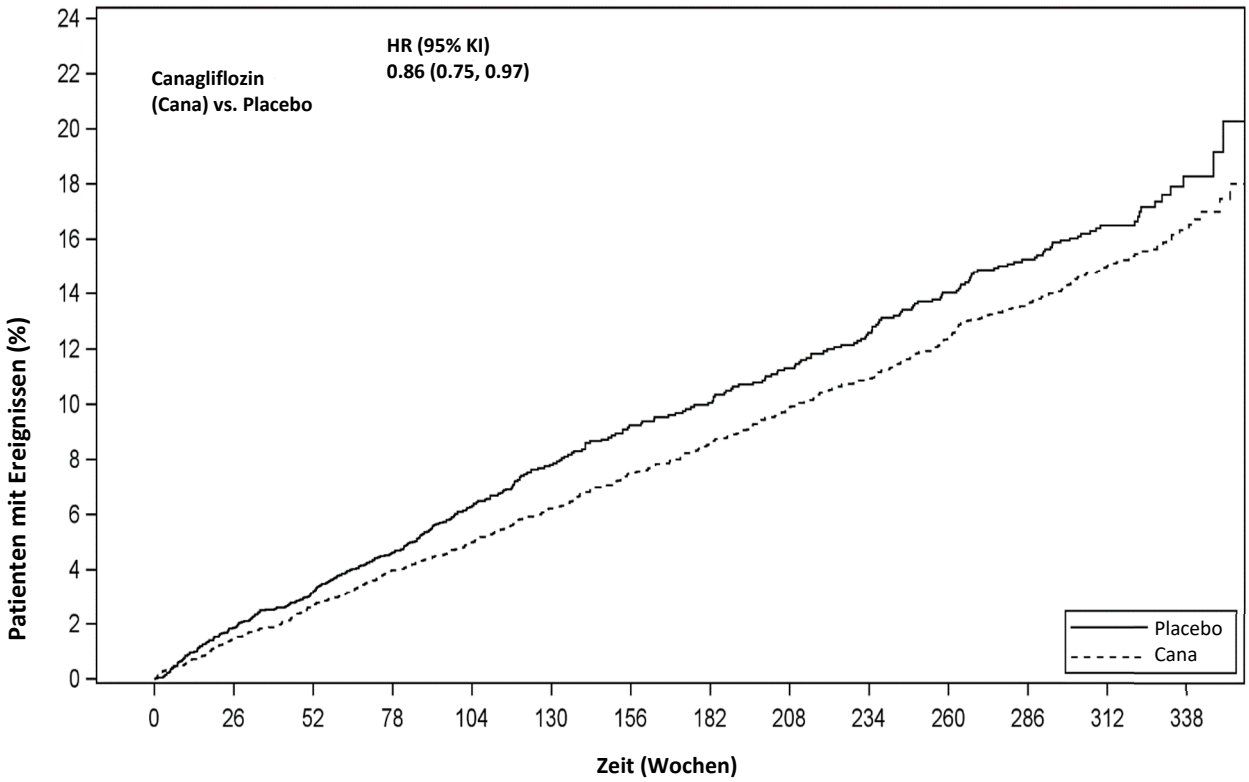
Die Patienten mussten beim Studieneintritt eine eGFR von > 30 ml/min/1,73 m^2 aufweisen. Die Nierenfunktion war bei 80% der Patienten zum Ausgangszeitpunkkt normal oder leicht beeinträchtigt und bei 20% der Patienten mittelschwer beeinträchtigt (mittlere eGFR 77 ml/min/1,73 m^2). Zum Ausgangszeitpunkt wurden die Patienten mit einem oder mehreren Antidiabetika wie Metformin (77%), Insulin (50%) und Sulfonylharnstoff (43%) behandelt.

Der primäre Endpunkt im CANVAS-Programm war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE. Sekundäre Endpunkte innerhalb einer sequentiellen bedingten Hypothesentestung waren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität.

Patienten in den gepoolten Canagliflozin-Gruppen (gepoolte Analyse von Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Canagliflozin von 100 mg auf 300 mg auftitriert) wiesen im Vergleich zu Placebo eine geringere MACE-Rate auf: 2,69 *versus* 3,15 Patienten pro 100 Patientenjahre (HR der gepoolten Analyse: 0,86; 95% KI [0,75; 0,97]).

Auf Basis des unten dargestellten Kaplan-Meier-Diagramms für das erste Auftreten eines MACE wurde die Reduktion von MACE in der Canagliflozin-Gruppe bereits in Woche 26 beobachtet und im weiteren Verlauf der Studie aufrechterhalten (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten Auftreten eines MACE

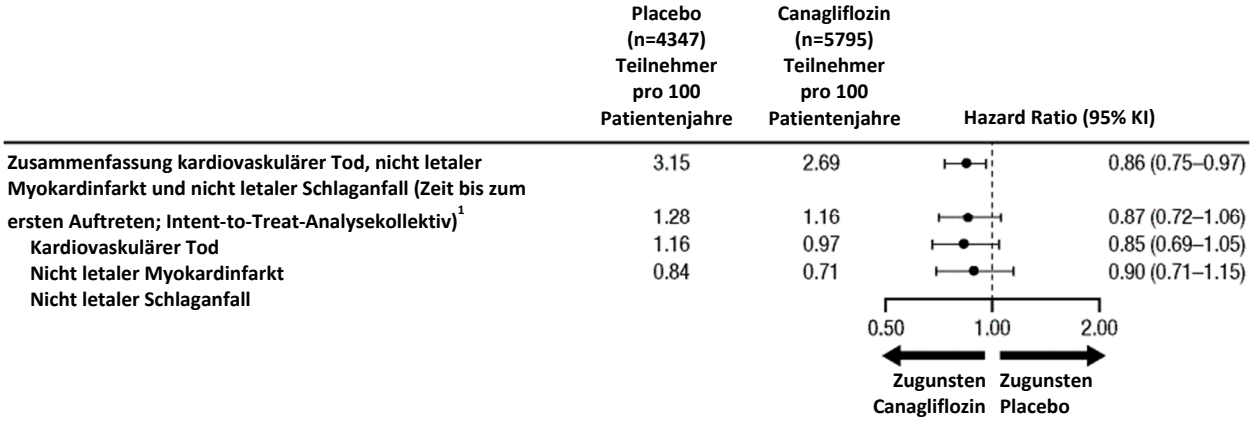


Patienten														
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Canagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

2.011 Patienten hatten eine eGFR von 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2. Die MACE-Ergebnisse in den Untergruppen 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2, 30 bis < 45 ml/min/1,73 m^2 und 45 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 entsprachen den Gesamtergebnissen.

Jede MACE-Komponente trug positiv zur Gesamtkomposition bei, wie in Abbildung 2 dargestellt. Die Ergebnisse für die 100-mg- und 300-mg-Canagliflozin-Dosen stimmten mit den Ergebnissen der kombinierten Dosisgruppen überein.

Abbildung 2: Behandlungseffekt für den primären zusammengesetzten Endpunkt und seine Komponenten



[1] p-Wert für Überlegenheit (2-seitig) = 0,0158.

Gesamtmortalität im CANVAS-Programm

In der kombinierten Canagliflozin-Gruppe betrug die HR für die Gesamtmortalität gegenüber Placebo 0,87; 95% KI (0,74; 1,01).

Herzinsuffizienz, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, im CANVAS-Programm

Canagliflozin reduzierte im Vergleich mit Placebo das Risiko für eine Herzinsuffizienz, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte (HR: 0,67; 95% KI [0,52; 0,87]).

Renale Endpunkte im CANVAS-Programm

Die HR für die Zeit bis zur ersten bestätigten Nephropathie (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Nierentod) lag bei 0,53 (95% CI: 0,33; 0,84) für Canagliflozin (0,15 Ereignisse pro 100 Patienten) Jahre) im Vergleich zu Placebo (0,28 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Zusätzlich reduzierte Canagliflozin das Fortschreiten der Albuminurie bei Patienten mit einer Normo- oder Mikroalbuminurie vor Behandlungsbeginn um 25,8% gegenüber 29,2% unter Placebo (HR: 0.73; 95% KI: 0.67, 0.79).

Renale Ergebnisse in der CREDENCE-Studie

Die Wirkung von Canagliflozin 100 mg auf renale Ereignisse bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie (Diabetic Kidney Disease, DKD) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (> 300 mg/g bis 5.000 mg/g Kreatinin) wurde in der Studie Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) untersucht. Dies war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, ereignisgesteuerte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie CREDENCE wurde das Risiko des Auftretens einer DKD, definiert als zusammengesetzter Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serumkreatinins und renalem oder kardiovaskulärem Tod, zwischen Canagliflozin 100 mg und Placebo verglichen, zusätzlich zu einer Standardbehandlung der DKD, einschließlich Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB). Canagliflozin 300 mg wurde in dieser Studie nicht untersucht.

In CREDENCE wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 Canagliflozin 100 mg oder Placebo zugewiesen, stratifiziert nach eGFR beim Screening, und zwar 30 ml/min/1,73 m² bis < 45 ml/min/1,73 m², 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m². Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg wurde bei den

Patienten so lange fortgesetzt, bis eine Dialyse eingeleitet wurde oder eine Nierentransplantation stattfand.

Es wurden insgesamt 4.397 Teilnehmer behandelt, mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 115 Wochen. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre, und 66 % der Teilnehmer waren männlich.

Der mittlere HBA_{1c}-Wert bei Baseline betrug 8,3 %, und der mediane Albumin-/Kreatininwert im Urin bei Baseline betrug 927 mg/g. Die bei Baseline am häufigsten angewendeten antihyperglykämischen Mittel waren Insulin (65,5 %), Biguanide (57,8 %) und Sulfonylharnstoffe (28,8 %). Fast alle Teilnehmer (99,9 %) erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung ACEi oder ARB. Etwa 92 % der Teilnehmer erhielten bei Baseline kardiovaskuläre Therapien (ACEi/ARB nicht eingeschlossen), wobei ca. 60 % einen antithrombotischen Wirkstoff (einschließlich Acetylsalicylsäure) einnahmen und 69 % mit Statinen behandelt wurden.

Die mittlere eGFR bei Baseline betrug 56,2 ml/min/1,73 m², und ca. 60 % der Population wiesen bei Baseline eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² auf. Der Anteil der Teilnehmer mit vorangehenden kardiovaskulären Erkrankungen betrug 50,4 %; 14,8 % hatten eine Herzinsuffizienz in der Anamnese.

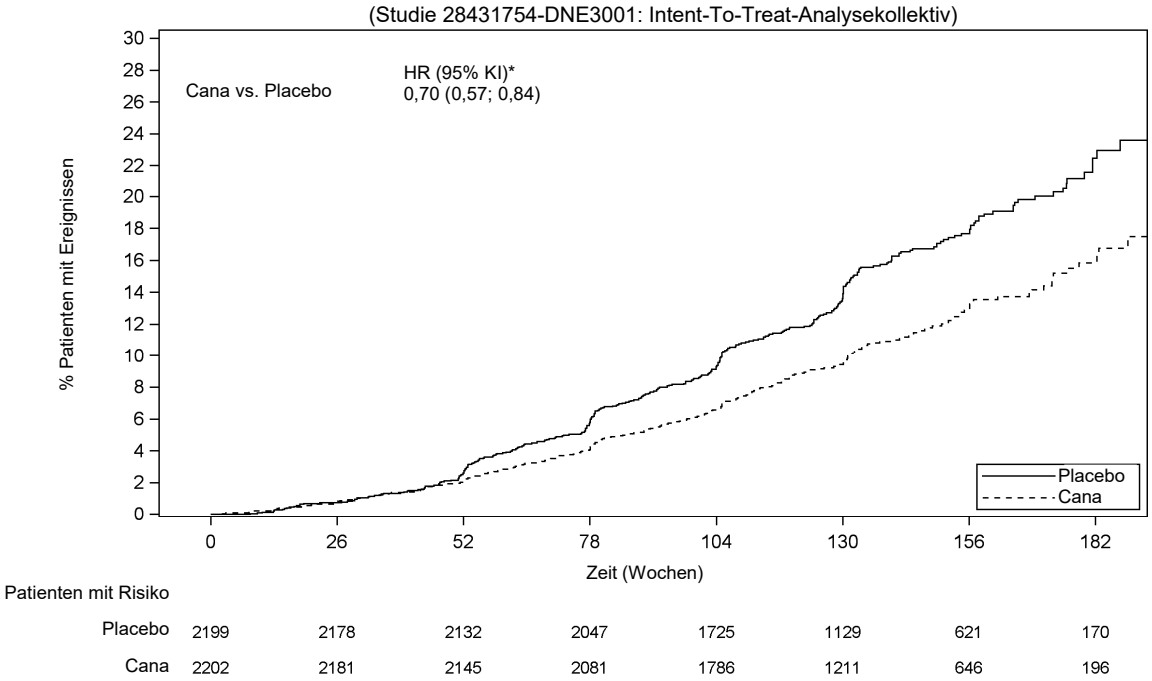
Der primäre zusammengesetzte Endpunkt in der Studie CREDENCE war die Zeit bis zum ersten Auftreten von terminaler Niereninsuffizienz (definiert als eine eGFR < 15 ml/min/1.73 m², Einleitung einer chronischen Dialyse oder Nierentransplantation), Verdopplung des Serumkreatinins sowie renaler oder kardiovaskulärer Tod.

Canagliflozin 100 mg führte zu einer signifikanten Reduzierung des Risikos eines ersten Auftretens des primären zusammengesetzten Endpunkts terminale Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serumkreatinins und renaler oder kardiovaskulärer Tod [p < 0,0001; HR: 0,70; 95% KI: 0,57; 0,84] (siehe Abbildung 4). Der Behandlungseffekt war über alle Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich aller drei eGFR-Strata und Teilnehmer mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese.

Basierend auf der nachstehend gezeigten Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Auftreten des primären zusammengesetzten Endpunkts war der Behandlungseffekt bei Canagliflozin 100 mg ab Woche 52 erkennbar und wurde bis zum Ende der Studie aufrechterhalten (siehe Abbildung 3).

Canagliflozin 100 mg reduzierte signifikant das Risiko kardiovaskulärer sekundärer Endpunkte, wie in Abbildung 4 gezeigt.

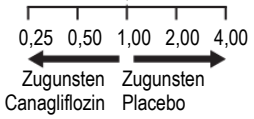
Abbildung 3: CREDENCE: Zeit bis zum ersten Auftreten des primären zusammengesetzten Endpunkts



* 95% RKI (Repeated Confidence Interval, wiederholtes Konfidenzintervall) für den primären Endpunkt mit einer Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art, die mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert wird.

Abbildung 4: Behandlungseffekt für den primären zusammengesetzten Endpunkt und seine Bestandteile sowie die sekundären Endpunkte

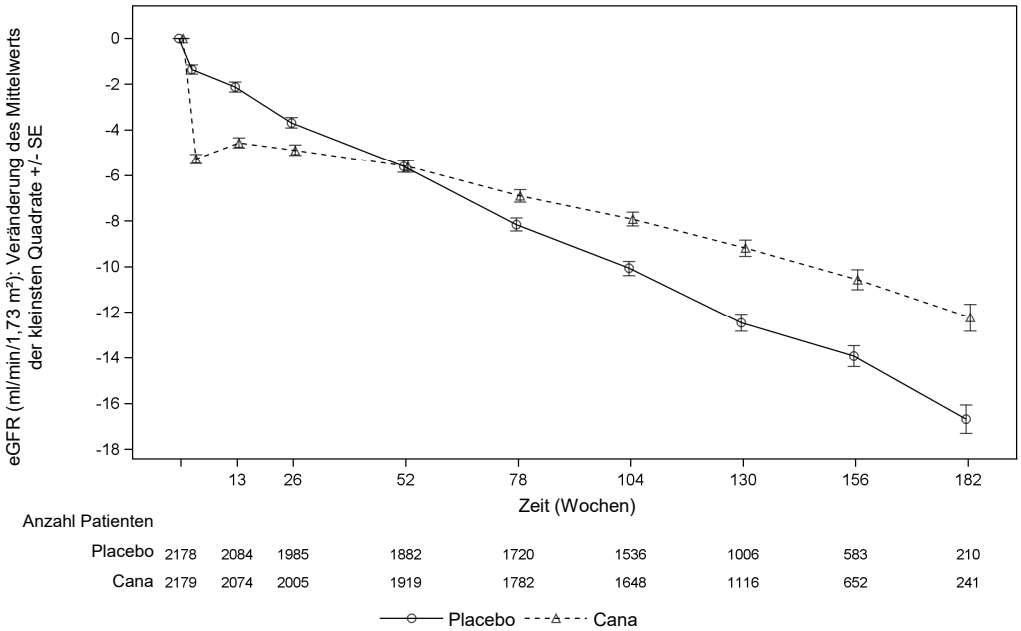
	Placebo		Canagliflozin			
Endpunkt	**n/N (%)**	**Ereignisrate pro 100 Patientenjahre**	**n/N (%)**	**Ereignisrate pro 100 Patientenjahre**	**Hazard Ratio (95% KI)**	***P*-Wert**
Primärer zusammengesetzter Endpunkt	340/2199 (15,5)	6,12	245/2202 (11,1)	4,32	0,70 (0,57; 0,84)*	< 0,0001
ESKD	165/2199 (7,5)	2,94	116/2202 (5,3)	2,04	0,68 (0,54; 0,86)	0,0015
Verdopplung des Serumkreatinins	188/2199 (8,5)	3,38	118/2202 (5,4)	2,07	0,60 (0,48; 0,76)	< 0,0001
Renaler Tod	5/2199 (0,2)	0,09	2/2202 (0,1)	0,03	–	–
Kardiovaskulärer Tod†	140/2199 (6,4)	2,44	11/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Kombination aus KV-Tod/HHF	253/2199 (11,5)	4,54	179/2202 (8,1)	3,15	0,69 (0,57; 0,83)	0,0001
KV-Tod, nicht letaler MI und nicht letaler Schlaganfall	269/2199 (12,2)	4,87	217/2202 (9,9)	3,87	0,80 (0,67; 0,95)	0,0121
HHF	141/2199 (6,4)	2,53	89/2202 (4,0)	1,57	0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
Kombination aus Verdopplung des Serumkreatinins, ESKD und renalem Tod	224/2199 (10,2)	4,04	153/2202 (6,9)	2,70	0,66 (0,53; 0,81)	< 0,0001
KV-Tod†	140/2199 (6,4)	2,44	110/2202 (5,0)	1,90	0,78 (0,61; 1,00)	NS
Gesamtmortalität	201/2199 (9,1)	3,50	168/2202 (7,6)	2,90	0,83 (0,68; 1,02)	NS
Kombination aus KV-Tod, nicht letalem MI, nicht letalem Schlaganfall, HHF und Krankenhauseinweisung aufgrund einer instabilen Angina	361/2199 (16,4)	6,69	273/2202 (12,4)	4,94	0,74 (0,63; 0,86)	NS



KI: Konfidenzintervall; ESKD: End Stage Kidney Disease (terminale Niereninsuffizienz); KV: kardiovaskulär; NS: nicht signifikant; HHF: Hospitalization for Heart Failure (Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz); MI: Myokardinfarkt.
*95% RKI (wiederholtes Konfidenzintervall) für den primären Endpunkt mit Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art, die mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 kontrolliert wird.
Die Testung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgte mithilfe eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 0,022 bzw. 0,38.
†KV-Tod wird sowohl als Komponente des primären zusammengesetzten Endpunkts als auch als sekundärer Endpunkt, der eine formale Hypothesenprüfung durchlaufen hat, dargestellt.

Wie in Abbildung 5 gezeigt, wies die eGFR bei mit Placebo behandelten Patienten im Laufe der Zeit eine progressive lineare Abnahme auf; in der Canagliflozin-Gruppe hingegen wurde eine akute Abnahme in Woche 3 gefolgt von einer abgeschwächten Abnahme im Laufe der Zeit gezeigt. Nach Woche 52 war die Abnahme des Mittelwerts der kleinsten Quadrate der eGFR in der Canagliflozin-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe, und der Behandlungseffekt wurde bis Ende der Behandlung aufrecherhalten.

Abbildung 5: Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate der eGFR im Laufe der Zeit (in Behandlung befindliches Analysekollektiv)



In CREDENCE war die Inzidenzrate für nierenbedingte unerwünschte Ereignisse in der mit Canagliflozin 100 mg behandelten Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (5,71 bzw. 7,91 pro 100 Patientenjahre in der mit Canagliflozin 100 mg behandelten Gruppe bzw. in der Placebo-Gruppe).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Canagliflozin beträgt ca. 65%. Die Einnahme von Canagliflozin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik

von Canagliflozin. Deshalb kann Invokana mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Aufgrund des Potentials, die postprandialen Plasmaglucose-Exkursionen durch eine verzögerte intestinale Glucoseresorption zu reduzieren, wird jedoch empfohlen, Invokana vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Canagliflozin im *Steady-state* nach intravenöser Infusion einer Einzeldosis bei gesunden Probanden betrug 83,5 Liter, was auf eine extensive Gewebeverteilung schließen lässt. Canagliflozin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (99%), hauptsächlich an Albumin. Die Proteinbindung ist von den Canagliflozin-Plasmakonzentrationen unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Pharmakokinetik von Canagliflozin wurde in einer offenen Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg an Probanden mit unterschiedlichen Stadien einer Nierenfunktionsstörung (Klassifizierung anhand der CrCl gemäß Cockroft-Gault-Gleichung) im Vergleich zu gesunden Probanden evaluiert. Die Studie umfasste 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 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 ESKD unter Hämodialyse.

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

Die Elimination von Canagliflozin durch Hämodialyse war vernachlässigbar.

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Eine Phase-1-Studie untersuchte die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Canagliflozin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen stimmte mit dem überein, welches bei Erwachsenen festgestellt wurde.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Gabe von Canagliflozin in maternal toxischen Dosen von > 30 mg/kg/Tag (entspricht gemäß der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen einer ≥ 5,9-Fachen Canagliflozin-Exposition beim Menschen) an weibliche Ratten von

Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die Maternaltoxizität beschränkte sich auf eine verminderte Zunahme des Körpergewichts.

Eine Studie mit juvenilen Ratten, die Canagliflozin postnatal von Tag 21 bis Tag 90 erhielten, zeigte im Vergleich zu den Wirkungen in adulten Ratten keine erhöhte Sensitivität. Jedoch wurde eine Dilatation des Nierenbeckens mit einem *No Observed Effect Level* (NOEL) bei Expositionen beobachtet, die dem 2,4-Fachen bzw. 0,5-Fachen der klinischen Expositionen bei den 100- bzw. 300-mg-Dosenentsprachen. Diese war auch innerhalb der etwa 1-monatigen Regenerationsphase nicht vollständig reversibel. Die persistierenden Nierenbefunde bei juvenilen Ratten sind höchstwahrscheinlich auf die reduzierte Fähigkeit der sich entwickelnden Rattennieren zurückzuführen, die erhöhten Canagliflozin-induzierten Urinvolumina zu bewältigen, da sich die funktionelle Reifung der Rattennieren über das Alter von 6 Wochen hinaus vollzieht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Invokana 100 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Invokana 300 mg Filmtabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Invokana 100 mg Filmtabletten

EU/1/13/884/001 (10 Filmtabletten)
EU/1/13/884/002 (30 Filmtabletten)
EU/1/13/884/003 (90 Filmtabletten)
EU/1/13/884/004 (100 Filmtabletten)

Invokana 300 mg Filmtabletten

EU/1/13/884/005 (10 Filmtabletten)
EU/1/13/884/006 (30 Filmtabletten)
EU/1/13/884/007 (90 Filmtabletten)
EU/1/13/884/008 (100 Filmtabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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)- und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 100 mg Filmtabletten
Invokana 300 mg Filmtabletten
Canagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O entsprechend 100 mg Canagliflozin.
Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O entsprechend 300 mg Canagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose.
Für weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/884/001 (100 mg – 10x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/002 (100 mg – 30x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/003 (100 mg – 90x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/004 (100 mg – 100x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/005 (300 mg – 10x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/006 (300 mg – 30x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/007 (300 mg – 90x1 Filmtabletten)
EU/1/13/884/008 (300 mg – 100x1 Filmtabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Invokana 100 mg
Invokana 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Invokana 100 mg Tabletten
Invokana 300 mg Tabletten
Canagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Invokana 100 mg Filmtabletten
Invokana 300 mg Filmtabletten
Canagliflozin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Invokana und wofür wird es angewendet?

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

Invokana wird angewendet:
- zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Zuckermenge, die von Ihrem Körper in Ihren Urin ausgeschieden wird, erhöht. Das senkt Ihren Blutzuckerspiegel und kann dazu beitragen, Herzkrankheiten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM) vorzubeugen. Es trägt außerdem dazu bei, die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit T2DM durch einen Mechanismus, der über die Senkung des Blutzuckers hinausgeht, zu verlangsamen.

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

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

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

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

Invokana darf nicht eingenommen werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- was Sie tun können, um einem Flüssigkeitsmangel (Dehydrierung) vorzubeugen (siehe Abschnitt 4 zu Symptome einer Dehydrierung).
- wenn Sie „Typ-1-Diabetes“ haben, weil Invokana nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden sollte.
- wenn Sie Folgendes an sich wahrnehmen, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen das nächstgelegene Krankenhaus auf: 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 seltene, jedoch schwerwiegende, mitunter lebensbedrohliche 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 sich einer größeren Operation oder einem Eingriff unterziehen müssen, der längeres Fasten erfordert, fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie die Einnahme von Invokana unterbrechen müssen und wann Sie sie wieder aufnehmen können
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine Komplikation beim Diabetes mit hohem Blutzucker, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit/Nausea oder Erbrechen) haben. Invokana darf zur Behandlung dieses Zustands nicht angewendet werden.
- wenn Sie schwerwiegende Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind
- wenn Sie schwerwiegende Leberprobleme haben
- wenn Sie jemals eine schwere Herzerkrankung in der Vorgeschichte hatten oder wenn Sie jemals einen Schlaganfall hatten
- wenn Sie auf Arzneimittel zur Blutdrucksenkung (Antihypertonika) eingestellt sind und jemals einen zu niedrigen Blutdruck (Hypotonie) hatten. Weitere Informationen finden Sie unter „Einnahme von Invokana zusammen mit anderen Arzneimitteln”.
- wenn Sie sich einer Amputation an den unteren Gliedmaßen unterzogen haben.
- Es ist wichtig, dass Sie Ihre Füße regelmäßig kontrollieren und dass Sie sich an alle weiteren Empfehlungen Ihres Arztes hinsichtlich einer Fußpflege und einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr halten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Wunden oder Verfärbungen feststellen oder Ihre Füße empfindlich oder schmerzhaft sind. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Einnahme von Canagliflozin möglicherweise zum Risiko einer Amputation der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen und Mittelfuß) beigetragen haben könnte.
- Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Empfindlichkeit, Rötung oder Schwellungen der Genitalien bzw. im Bereich zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang) zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können auf eine seltene, aber schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Infektion hindeuten. Bei dieser so genannten nekrotisierenden Fasziitis des Perineums, auch als Fournier-Gangrän bezeichnet, wird das Unterhautgewebe zerstört. Eine Fournier-Gangrän muss unverzüglich behandelt werden.

- wenn Sie Symptome einer genitalen Hefepilzinfektion wie Hautreizung, Juckreiz, ungewöhnlichen Ausfluss oder Geruch haben.
- wenn Sie eine schwerwiegende Nieren- oder Harnwegsinfektion mit Fieber haben. Ihr Arzt bittet Sie möglicherweise, Invokana abzusetzen, bis Sie wieder gesund sind.

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

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

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

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

Einnahme von Invokana zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund hierfür ist, dass dieses Arzneimittels die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Umgekehrt können auch einige andere Arzneimittel die Wirkungsweise dieses Arzneimittels beeinflussen.

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

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

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

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

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

Invokana enthält Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Invokana enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Invokana einzunehmen?

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

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

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

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

Ernährung und Bewegung
Um Ihren Diabetes kontrollieren zu können, müssen Sie dennoch den Ernährungs- und Bewegungs-Ratschlägen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals folgen. Insbesondere

wenn Sie Ihr Gewicht durch eine Ernährung für Diabetiker kontrollieren, setzen Sie dies während der Einnahme dieses Arzneimittels fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Invokana eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf.

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Setzen Sie Invokana ab, und wenden Sie sich schnellstmöglich an einen Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Spital auf, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen haben:

Schwere allergische Reaktion (selten, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
Mögliche Symptome einer schweren allergischen Reaktion können einschließen:
- Schwellung des Gesichts, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, dies kann zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen.

Diabetische Ketoazidose (selten, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
Die Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose sind (siehe auch Abschnitt 2):
- 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. Diabetische Ketoazidose kann mit schlechter werdender Nierenfunktion häufiger auftreten. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, die Behandlung mit Invokana zeitweise oder ganz zu beenden.

Dehydrierung (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Verlust von zu viel Körperflüssigkeit (Dehydierung). Dies geschieht häufiger bei älteren Patienten (75 Jahre und älter), Patienten mit Nierenproblemen und Patienten, die Wassertabletten (Diuretika) einnehmen.

Mögliche Symptome einer Dehydrierung sind:
- Benommenheits- und Schwindelgefühl
- bewusstlos werden (Ohnmacht), beim Aufstehen unter Schwindel oder Ohnmacht leiden
- ein sehr trockener oder klebriger Mund, ein starkes Durstgefühl
- sich sehr schwach oder müde fühlen
- wenig oder keinen Urin ausscheiden können
- ein schneller Herzschlag

Informieren Sie schnellstmöglichst Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:
Hypoglykämie (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- zu niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) - bei Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff (wie Glimepirid oder Glipizid).
  Mögliche Symptome eines zu niedrigen Blutzuckers sind:
  - Verschwommensehen
  - kribbelnde Lippen
  - Zittern, Schwitzen, blasses Aussehen
  - Wechsel der Stimmung oder Gefühl der Ängstlichkeit oder Verwirrtheit

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

Harnwegsinfektionen (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Anzeichen für eine schwere Infektion der Harnwege sind z. B. folgende:
  - Fieber und/oder Schüttelfrost
  - Brennen beim Wasserlassen (Urinieren)
  - Schmerzen im Rücken oder in der Flanke.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Blut im Urin sehen, auch wenn dies selten vorkommt.

Weitere Nebenwirkungen:
Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hefepilzinfektion der Vagina.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag oder Rötung des Penis oder der Vorhaut (Hefepilzinfektion)
- Veränderungen beim Wasserlassen (einschließlich häufigeres Wasserlassen oder Ausscheidung größerer Harnmengen, Harndrang, nächtlicher Harndrang)
- Verstopfung
- Durstgefühl
- Übelkeit/Nausea
- Blutuntersuchungen können Änderungen der Blutfettspiegel (Cholesterin) und Erhöhungen der Menge an roten Blutkörperchen in Ihrem Blut (Hämatokrit) zeigen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag oder Hautrötung – diese können jucken und Hautknötchen, Nässen oder Blasenbildung einschließen
- Nesselsucht
- Blutuntersuchungen können Änderungen, die in Zusammenhang mit Ihrer Nierenfunktion stehen (erhöhtes Kreatinin oder erhöhter Harnstoff) oder einen erhöhten Kaliumwert zeigen
- Blutuntersuchungen können einen Anstieg Ihrer Phosphat-Werte im Blut zeigen
- Knochenbrüche
- Nierenversagen (vorwiegend als Folge übermäßigen Verlustes von Körperflüssigkeit)
- Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko für Herzerkrankungen

- Phimose – Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut um die Penisspitze
- Hautreaktionen nach Kontakt mit Sonnenlicht.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Nekrotisierende Fasziitis des Perineums (Fournier-Gangrän), eine schwerwiegende Weichteilinfektion der Geschlechtsorgane (Genitalien) oder des Bereichs zwischen Genitalien und Anus (Darmausgang).

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

5. Wie ist Invokana aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Invokana enthält
- Der Wirkstoff ist Canagliflozin.
  - Jede Tablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend100 mg oder 300 mg Canagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern*:* Lactose (siehe Abschnitt 2 „Invokana enthält Lactose“), mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.
  - Filmüberzug:, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 und Talkum. Die 100-mg-Tabletten enthalten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

България
"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

Danmark
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0)30 6707-0

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545
medical@menarini.be

Norge
Berlin-Chemie AG
Tlf: +45 78 71 31 21

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH
Tel: +43 1 879 95 85-0
office@menarini.at

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00
info@menarini.es

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20
im@menarini.fr

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744
medinfo@menarini.ie

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Laboratori Guidotti S.p.A.
Tel: +39 050 971011
contatti@labguidotti.it

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13
info@menarini.gr

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500
menporfarma@menarini.pt

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A. Menarini Suomi Oy
Puh/Tel: +358 403 000 760
fi@berlin-chemie.com

Sverige
Berlin-Chemie AG
Tfn: +45 78 71 31 21

United Kingdom (Northern Ireland)
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400
menarini@medinformation.co.uk

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat/JJJJ**}.**

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.