▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Invokana 300 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 117,78 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥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, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich oral erhöht werden (siehe unten und Abschnitt 4.4).

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

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

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher nicht

erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

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

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

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

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

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

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

Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Glucose-Überwachung in Betracht gezogen werden.

Diabetische Ketoazidose

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

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

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

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

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

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

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

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

Hämatokrit-Erhöhung

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

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

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

Genitale Pilzinfektionen

In Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT2-)Hemmung mit erhöhter UGE, wurden in klinischen Studien bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die entweder von einem Arzt verschrieben wurden oder, unter Fortsetzung der Behandlung mit Invokana, durch Selbstbehandlung erfolgten.

Herzinsuffizienz

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

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

Lactoseintoleranz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika
Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
Insulin und Insulinsekretagoga
Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämie verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des 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 zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern.
Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 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 m^2 bis <60 ml/min/1,73 m^2 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 Blutzuckersenkende 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.
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.
Wirkstoff/Beinflussung von Labortests
1,5-AG-Assay
Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Spiegel verringern. Die Bestimmung von 1,5-AG ist deshalb keine zuverlässige Methode zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle. Daher sollten keine 1,5-AG- Assays zur Beurteilung der glylämischen Kontrolle bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, verwendet werden. Für weitere In-

formationen 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 an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes evaluiert, die 3.139 Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg und 3,506 Patienten, die mit Canagliflozin 300 mg behandelt wurden, umfassten. Die Patienten erhielten das Arzneimittel in neun doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien.

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

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

sehr häufig	(≥ 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 1: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen (MedDRA) aus plazebokontrollierten Studien[a] und aus Erfahrung nach Markteinführung

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

Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie*, orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst[b], Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag[c], Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödem[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Knochenbrüche[e]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie[f], Harnwegsinfektion (Pyelonephritis und Urosepsis wurden nach Markteinführung berichtet)[f]
Gelegentlich	Nierenversagen (vorwiegend im Zusammenhang mit einem Volumenverlust)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	vulvovaginale Kandidose**, [g]
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis**, [h]
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie[i], erhöhtes Hämatokrit**, [j]
Gelegentlich	erhöhtes Kreatinin im Blut**, [k], erhöhter Harnstoff im Blut**, [l], erhöhtes Kalium im Blut**, [m], erhöhtes Phosphat im Blut[n]

* Mit Bezug auf einen Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.

** Siehe Abschnitt 4.4.

[a] 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 Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.

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

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

[d] Basierend auf Erfahrung nach Markteinführung mit Canagliflozin

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

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

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

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

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

[j] – 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 Plazebo.

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

[l] – 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 Plazebo.

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen plazebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (z.B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg

und 1,1% unter Plazebo. Die Inzidenz war in den beiden aktiv kontrollierten Studien unter Behandlung mit Canagliflozin mit denen der Komparatoren vergleichbar.
In der zugehörigen kardiovaskulären Studie, in der die Patienten generell älter waren und eine höhere Rate Diabetes-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel 2,8% unter Canagliflozin 100 mg, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg und 1,9% unter Plazebo.
Zur Beurteilung der Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen wurde, unter Einschluss beider Canagliflozin-Dosen, eine größere gepoolte Analyse der Patientendaten (n=9.439) aus acht kontrollierten Phase-3-Studien durchgeführt. In dieser gepoolten Analyse wiesen Patienten mit Schleifendiuretika, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Für Patienten mit Schleifendiuretika betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bis < 60 ml/min/1,73 m^2 betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
In der zugehörigen kardiovaskulären Studie und der größeren gepoolten Analyse waren Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen bezogen auf einen Volumenmangel unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

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

Genitale Pilzinfektionen

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

Harnwegsinfektionen

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

Knochenbrüche

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Bei einer gepoolte Analyse von acht plazebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien entsprach das Sicherheitsprofil 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 Inzidenzen von 4,9%, 8,7% und 2,6% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. in der Plazebogruppe. Unter Canagliflozin 100 mg bzw.

Canagliflozin 300 mg wurden Abnahmen der eGFR (-3,6% bzw. -5.2%) im Vergleich zur Plazebogruppe (-3,0%) berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl < 60 ml/min)

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Therapie

Im Fall einer Überdosierung ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z.B. Entfernen 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, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline.

ATC-Code: A10BX11

Wirkmechanismus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden dosisabhängige Senkungen der RTG 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 RTG 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 RTG 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 RTG und Erhöhungen der UGE über eine Dosierungsperiode von 26 Wochen beibehalten. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen <400 ml bis 500 ml) gesehen, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde vorübergehend durch Canagliflozin erhöht (im Vergleich zum Ausgangswert um 19% an Tag 1, um sich bis Tag 2 auf 6% und bis Tag 13 auf 1% zu verbessern). Sie wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration von annähernd 20% begleitet.
In einer Einzeldosis-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten verzögerte die Behandlung mit 300 mg vor einer Mischkost die intestinale Glucoseresorption und reduzierte die postprandiale Glucose sowohl durch einen renalen als auch einen nicht-renalen Mechanismus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Invokana auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Die ethnische Verteilung umfasste 72% Weiße, 16% asiatischer Herkunft, 4% Farbige und 8% andere Gruppen. 16,5% der Patienten waren Hispanier. Annähernd 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ein Alter ≥65 Jahre und 510 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.

Plazebokontrollierte Studien

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

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus plazebokontrollierten klinischen Studien[a]

Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		***Plazebo (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 Plazebo (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 Plazebo (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		***Plazebo + 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 Plazebo (95% KI)	-0,62[b]	-0,77[b]	N/A[c]

(adjustierter Mittelwert)	(-0,76; -0,48)	(-0,91; -0,64)	
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 Plazebo (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		***Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)***
	100 mg (n=157)	***300 mg (n=156)***	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz zu Plazebo (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 Plazebo (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		***Plazebo + 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 Plazebo (97,5% 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 Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9[b] (-2,2; -1,5)	-2,4[b] (-2,8; -2,0)	N/A[c]

[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 Plazebo.
[c] Nicht zutreffend (Not applicable).
[d] Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel).

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

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid in dualer Therapie mit Metformin und in Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit Sitagliptin verglichen (Tabelle 3). Canagliflozin 100 mg erzielte in dualer Therapie mit Metformin verglichen mit Glimepirid ähnliche Reduktionen des HbA_{1c} vom Ausgangswert. Canagliflo-

zin 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 3: 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

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 Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis zum Alter von <75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis zum Alter von ≤80 Jahren) mit

unzureichender glykämischer Kontrolle unter der derzeitigen Diabetes-Behandlung (Blutzucker-senkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 26 Wochen teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden statistisch signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangs-HbA_{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 45 ml/min/1,73 m² bis <60 ml/min/1,73 m²

In einer gepoolten Analyse von Patienten (n=721) mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis <60 ml/min/1,73 m² erbrachte für Canagliflozin im Vergleich zu Plazebo 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 m² bis <60 ml/min/1,73 m², die mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Plazebo durchschnittliche prozentuale Verbesserungen des Körpergewichts von 1,8% und 2,0% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

Die Mehrheit der Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis<60 ml/min/1,73 m² waren auf Insulin und/oder einen Sulfonylharnstoff eingestellt (85% [614/721]). Wenn Canagliflozin Insulin und/oder dem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, wurde ein Anstieg der Hypoglykämie-Episoden/Ereignisse gesehen, der mit dem erwarteten Hypoglykämie-Anstieg unter einer nicht mit Hypoglykämien assoziierten Substanz konsistent ist, wenn diese Insulin und/oder einem Sulphonylharnstoff hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.8).

Nüchtern-Plasmaglucose

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

Postprandiale Glucose

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

Körpergewicht

Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg als Monotherapie, duale oder Triple-Therapie resultierte in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo in einer statistisch signifikanten Verbesserung des prozentualen Körpergewichts. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit 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 Plazebo, nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts, der mit Canagliflozin assoziiert ist, auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen ist. Es wurden keine bedeutsamen Änderungen der Knochendichte der trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

Blutdruck

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

-5,3 mmHg. Beim diastolischen Blutdruck gab es unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg mit mittleren Änderungen von -2,1 mmHg und -2,5 mmHg im Vergleich zu Plazebo (-0,3 mmHg) einen geringeren Effekt. Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{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 Plazebo-adjustiert) von -2,13% und -2,56% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin ist im Wesentlichen bei gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes ähnlich. Nach einer oralen Einfachgabe einer 100 mg- und 300 mg-Dosis bei gesunden Probanden wurde Canagliflozin schnell resorbiert, wobei Spitzenplasmakonzentrationen (mediane T_{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 119 Liter, was auf eine extensive Gewebeverteilung schließen lässt. Canagliflozin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (99%), hauptsächlich an Albumin, Die Proteinbindung ist von den Canagliflozin-Plasmakonzentrationen unabhängig. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht bedeutend verändert.

Biotransformation

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

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

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis ^{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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Canagliflozin wurde in einer offenen Studie mit einer Einzeldosis von 200 mg an Probanden mit unterschiedlichen Stadien einer Nierenfunktionsstörung (Klassifizierung anhand der CrCl gemäß 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 ESRD

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion 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 (≥65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Andere besondere Patientengruppen

Pharmakogenetik

Sowohl UGT1A9 als auch UGT2B4 unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Bei einer gepoolten Analyse klinischer Daten wurden bei UGT1A9*1/*3- bzw. UGT2B4*2/*2-Trägern Erhöhungen der Canagliflozin-AUC von 26% bzw. 18% beobachtet. Es wird nicht angenommen, dass diese Erhöhungen der Canagliflozin-Exposition von klinischer Relevanz sind. Die Auswirkungen sind bei Homozygotie (UGT1A9*3/*3, Häufigkeit <0,1%) wahrscheinlich ausgeprägter, wurden jedoch nicht untersucht.
Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Herkunft/Ethnie oder Body Mass Index keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Canagliflozin zeigte bei Ratten unter Expositionen, die dem bis zu 19-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen entsprachen, keine Wirkungen auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung.
In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden bei systemischen Expositionen, die 73-fach und 19-fach höher als die klinischen Expositionen der 100- und 300 mg-Dosen waren, Ossifikationsverzögerungen der metatarsalen Knochen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob die Ossifikationsverzögerungen auf die Wirkung von Canagliflozin auf die bei adulten Ratten beobachtete Calcium-Homöostase zurückgeführt werden können. Ossifikationsverzögerungen wurden auch bei der Kombination von Canagliflozin und Metformin beobachtet. Diese waren bei Canagliflozin-Expositionen, die 43-mal bzw. 12-mal höher waren als die klinischen Expositionen bei den 100 mg- und 300 mg-Dosen, ausgeprägter als unter Metformin alleine.
In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung verursachte die Gabe von Canagliflozin in maternal toxischen Dosen von >30 mg/kg/Tag (entspricht gemäß der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen einer ≥5,9-Fachen Canagliflozin-Exposition beim Menschen) an weibliche Ratten von Gestationstag 6 bis Laktationstag 20 ein vermindertes Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Nachkommen. Die Maternaltoxizität beschränkte sich auf eine verminderte Zunahme des Körpergewichts.
Eine Studie mit juvenilen Ratten, die Canagliflozin postnatal von Tag 1 bis Tag 90 erhielten, zeigte im Vergleich zu den Wirkungen in adulten Ratten keine erhöhte Sensitivität. Jedoch wurde eine Dilatation des Nierenbeckens mit einem No Observed Effect Level (NOEL) bei Expositionen beobachtet, die dem 2,4-Fachen bzw. 0,6-Fachen der klinischen Expositionen bei den 100- bzw. 300 mg-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 Nie-

rentumoren annähernd dem 4,5-Fachen einer Exposition bei täglichen klinischen Dosen von 300 mg. Basierend auf präklinischen und klinischen mechanistischen Studien gelten Leydigzellen- und tubuläre Nierentumoren sowie Phäochromozytome als rattenspezifisch. Die Canagliflozin-induzierten tubulären Nierentumoren und Phäochromozytome bei Ratten scheinen durch Kohlenhydrat-Malabsorption als Folge einer intestinalen SGLT1-inhibitorischen Aktivität von Canagliflozin im Rattendarm verursacht zu werden. Klinische mechanistische Studien haben beim Menschen bei Canagliflozin-Dosen bis zum 2-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis keine Kohlenhydrat-Malabsorption gezeigt. Leydigzellen-Tumoren sind mit einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) assoziiert, ein bei der Entwicklung von Tumoren aus Leydigzellen in Ratten bekannter Mechanismus. In einer 12-wöchigen klinischen Studie erhöhte sich das nicht-stimulierte LH bei mit Canagliflozin behandelten männlichen Patienten nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyvinylchlorid/Aluminium (PVC/Alu).
Packungsgrößen mit 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Filmtablette.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/884/005-008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. November 2013

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.