

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Canagliflozin (Invokana[®] 100 / 300 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.02.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	35
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	36
2.4 Referenzliste für Modul 2	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Canagliflozin.....	7
Abbildung 2: A) Assoziation der renalen Glucoseschwelle mit der Plasmaglukosekonzentration. B) Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern im Vergleich mit gesunden Erwachsenen.	9
Abbildung 3: Vermehrte Glucose-Rückresorption durch hochregulierte Expression von SGLT-2 im proximalen Nierentubulus bei Diabetikern (B) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen (A).	10
Abbildung 4: „Circulus vitiosus“ der Hyperglykämie-bedingten Induktion einer vermehrten Glucose-Rückresorption in der Niere und konsekutiver Verstärkung der Hyperglykämie.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
K-ATP	Adenosintriphosphat-regulierte Kaliumkanäle
mmHg	Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium-glucose Co-transporter (Natrium-Glucose-Cotransporter)
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Canagliflozin
Handelsname:	Invokana[®]
ATC-Code:	A10BX11

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
--	EU/1/13/884/001	100 mg	10 Tabletten
10125116	EU/1/13/884/002	100 mg	30 Tabletten
--	EU/1/13/884/003	100 mg	90 Tabletten
10125122	EU/1/13/884/004	100 mg	100 Tabletten
--	EU/1/13/884/005	300 mg	10 Tabletten
10125139	EU/1/13/884/006	300 mg	30 Tabletten
--	EU/1/13/884/007	300 mg	90 Tabletten
10125145	EU/1/13/884/008	300 mg	100 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

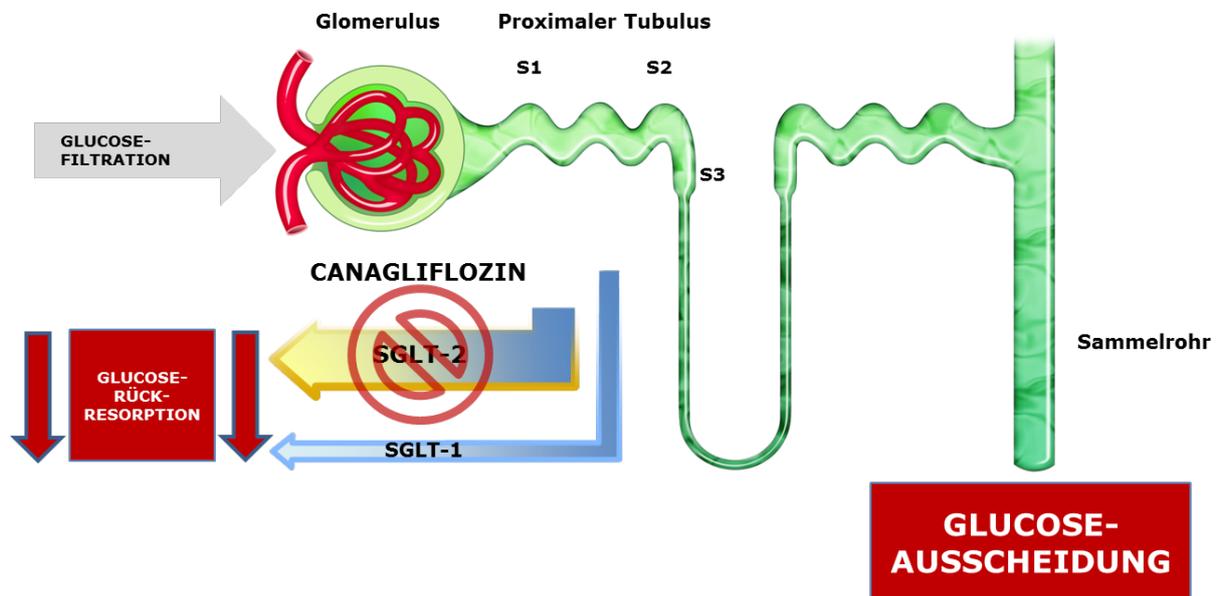
Canagliflozin gehört zur Gruppe der Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose Co-transporter, SGLT)-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen. Die antihyperglykämische Wirkung beruht auf einer Verminderung der Glucose-Rückresorption im proximalen Nierentubulus und der hierdurch induzierten Ausscheidung der Glucose über den Urin.

Canagliflozin wird zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM) eingesetzt und

- senkt aufgrund des Wirkmechanismus an der Niere *insulinunabhängig* den Blutzuckerspiegel,
- besitzt ein sehr geringes assoziiertes Hypoglykämierisiko,
- führt zu Gewichtsverlust,
- senkt den Blutdruck.

Canagliflozin zeichnet sich durch einen *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus aus, während die meisten anderen Therapiemöglichkeiten des T2DM entweder die Insulinsekretionsstörung oder die Insulinresistenz adressieren. Canagliflozin ist deshalb zu allen anderen Therapieformen additiv wirksam. Mit der neuen Klasse der SGLT-2-Inhibitoren wird somit eine therapeutische Lücke geschlossen, die vor allem die Patienten betrifft, die mit

den bisher verfügbaren Antidiabetika ihr Therapieziel nicht erreichen können oder die bei ausgeprägter Insulinresistenz sehr hohe Insulindosen benötigen.



Quelle: Adaptiert nach (Bays, 2009)

SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Canagliflozin

Rolle der Niere im Glucosestoffwechsel

SGLT-2-Inhibitoren wie Canagliflozin wirken als erste antihyperglykämische Wirkstoffe primär an der Niere, die ein insulinunabhängiges therapeutisches Zielorgan in der Diabetes-Therapie darstellt und eine wichtige Rolle im Glucosestoffwechsel spielt.

Bei Nahrungskarenz ist die Niere an der körpereigenen Glucosebereitstellung durch Gluconeogenese zu 20-25% beteiligt (Gerich, 2010). Weiterhin wird Glucose in den proximalen Tubuli der Niere aus dem Primärharn rückresorbiert und bleibt somit für den Körper verfügbar. Dieses System ermöglicht eine effiziente Energieerhaltung, insbesondere in Zeiten reduzierter Nahrungsversorgung (DeFronzo et al., 2012). Ungefähr 180 g Glucose werden bei einem gesunden Erwachsenen täglich in den Glomeruli filtriert und fast vollständig rückresorbiert (Lee et al., 2007). Nur weniger als 1% der ursprünglich aus dem Blut filtrierten Glucose werden über den Urin ausgeschieden (Neumiller et al., 2010).

Glucose-Transportproteine in der Niere

Für die Rückresorption der Glucose in der Niere ist ein aktiver Transport notwendig, da die Zellmembran für Glucose nicht durchlässig ist. In den proximalen Tubuli erfolgt dieser

Transport hauptsächlich über die Natrium-Glucose-Cotransporter (sekundär aktiver Transport) (Chao und Henry, 2010). Die am besten charakterisierten Vertreter dieser Gruppe sind SGLT-2 und SGLT-1, weitere an der Glucose-Rückresorption in der Niere beteiligte Transportproteine sind noch nicht genauer untersucht (Marsenic, 2009).

Das SGLT-2-Protein, welches hauptsächlich im Bürstensaum des S1-Segments des proximalen Tubulus des Nephrons exprimiert wird, transportiert zu etwa 90% den deutlich größten Anteil der rückresorbierten Glucose (DeFronzo et al., 2012). Im S1-Segment liegt eine hohe Konzentration an luminaler Glucose im Primärharn vor, weshalb SGLT-2 eine hohe Transportkapazität und eine niedrige molekulare Affinität für Glucose aufweist (Neumiller et al., 2010; Wright et al., 2011; DeFronzo et al., 2012). Der Transport von Glucose erfolgt entgegen eines Konzentrationsgradienten aktiv in den intrazellulären Raum der Nierentubuluszellen bei gleichzeitigem Co-Transport von Natriumionen. Die Glucose wird an der basolateralen Seite der Nierentubuluszellen entlang des Gradienten über ein anderes Transportprotein (Glucose-Transporter [GLUT] Typ 2) ins Blut aufgenommen (Chao und Henry, 2010).

Im Gegensatz zu SGLT-2 wird SGLT-1 überwiegend distaler im geraden Abschnitt des proximalen Tubulus (S3-Segment) exprimiert. In diesem Abschnitt ist die Konzentration der luminalen Glucose im Primärharn geringer (Wright et al., 2011). Dementsprechend zeigt das SGLT-1-Transportprotein eine hohe Affinität zu Glucose und eine niedrige Transportkapazität. Nur etwa 10% der insgesamt rückresorbierten Glucose wird durch SGLT-1 transportiert. SGLT-1 wird unter anderem auch im Dünndarm exprimiert. Hier reguliert der Transporter die Absorption von über die Nahrung aufgenommener Glucose und Galactose (Wright et al., 2007; Abdul-Ghani und DeFronzo, 2008).

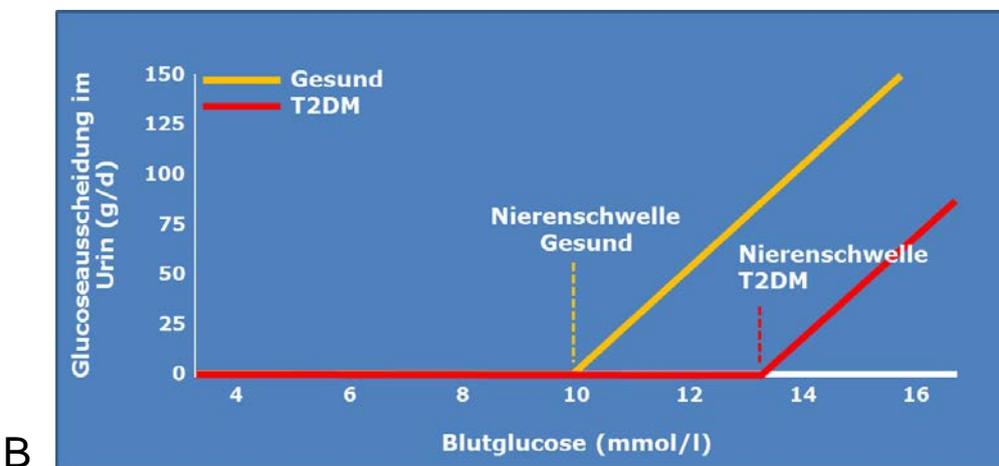
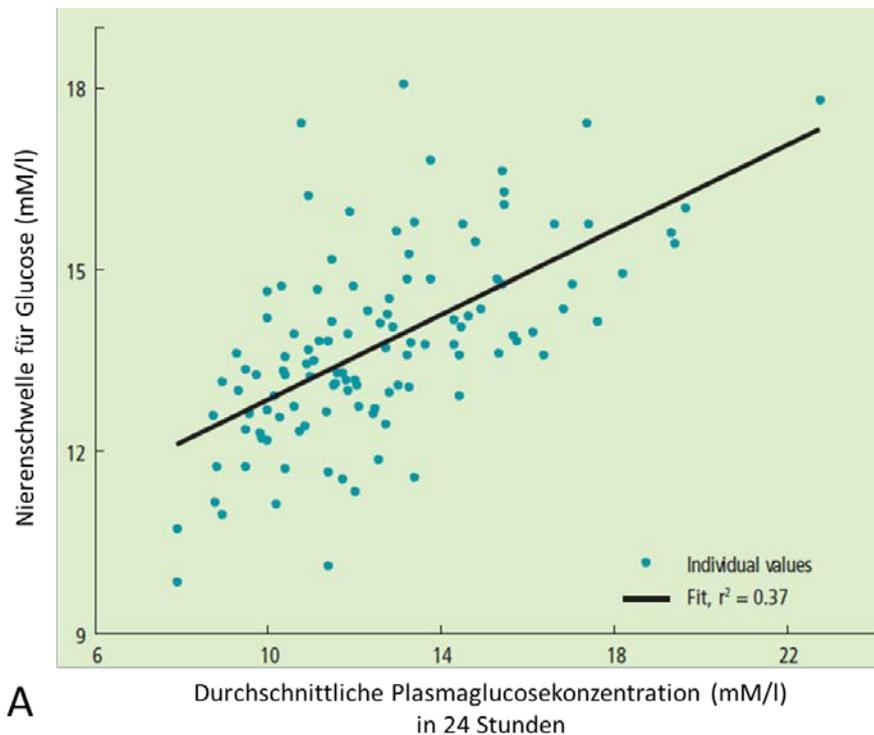
Glucose-Rückresorption in der Niere

Über die Glucose-Transporter im Nierentubulus wird unter physiologischen Bedingungen fast die gesamte Glucosemenge aus dem Primärharn rückresorbiert, so dass nahezu keine Glucose über den Urin ausgeschieden wird (Gerich, 2010). Je höher die Konzentration an Glucose im Blut ist, desto mehr wird in den Primärharn filtriert und in der Konsequenz auch rückresorbiert (DeFronzo et al., 2012). Erst, wenn bei sehr hohen Blutglucosekonzentrationen alle Glucose-Transporter die maximale Menge an Glucose transportieren, die Transporterkapazität also erschöpft ist, findet keine weitere Rückresorption mehr statt und die überschüssige Glucose wird über den Urin ausgeschieden (Farber et al., 1951; Chao und Henry, 2010). Bei gesunden Menschen liegt diese Blutglucosekonzentration bei 10-11 mmol/l (entspr. 180-198 mg/dl) und wird als renale Glucoseschwelle bezeichnet (DeFronzo et al., 2012).

Renale Glucoseschwelle bei Diabetikern

Bei Diabetikern ist diese renale Glucoseschwelle im Vergleich zu Gesunden erhöht, es kommt also erst bei deutlich höheren Blutglucosekonzentrationen zu einer Ausscheidung der Glucose über den Urin (Mogensen, 1971; Gerich, 2010; Mather und Pollock, 2011; DeFronzo et al., 2012). In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde bei Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten

eine lineare Assoziation der renalen Glucoseschwelle mit der Plasmaglukosekonzentration beobachtet (Abbildung 2A), sowie ein Durchschnittswert von 13,8 mmol/l errechnet (Abbildung 2B) (Polidori et al., 2010).

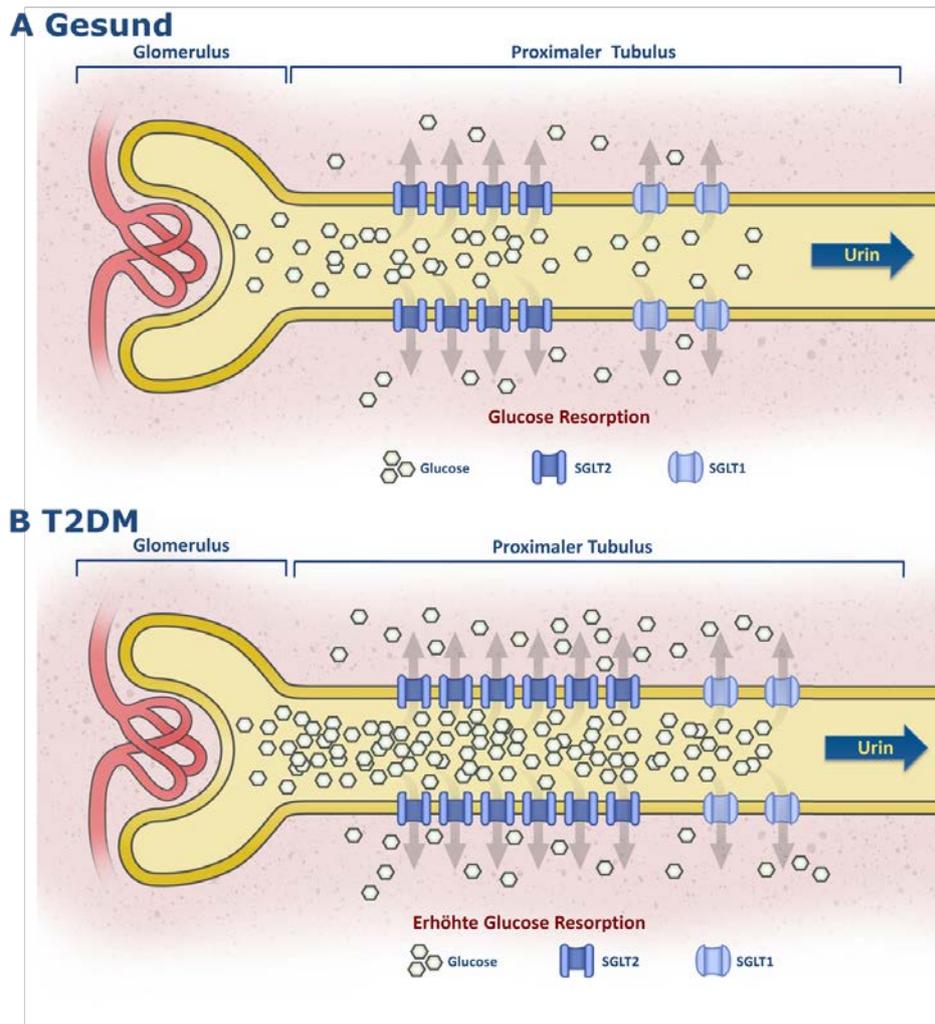


Quelle: Adaptiert nach (Wright, 2001; Polidori et al., 2010; DeFronzo et al., 2012)

T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 2: A) Assoziation der renalen Glucoseschwelle mit der Plasmaglukosekonzentration. B) Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern im Vergleich mit gesunden Erwachsenen.

Die renale Glucoseschwelle bei Diabetikern ist deshalb erhöht, weil die krankheitsbedingten hohen Blutglucosewerte zu einer Induktion der Glucose-Rückresorption in der Niere führen (Abbildung 3) (DeFronzo et al., 2012). Dies ist bedingt durch eine vermehrte Expression und eine verstärkte Aktivität der Glucose-Transportproteine (SGLT-2 und GLUT-2) (Rahmoune et al., 2005; Freitas et al., 2008; Bakris et al., 2009; DeFronzo et al., 2012). Die maximale Transportkapazität für Glucose ist deshalb bei Diabetikern um etwa 20% erhöht (Mogensen, 1971; Mather und Pollock, 2011; DeFronzo et al., 2012).



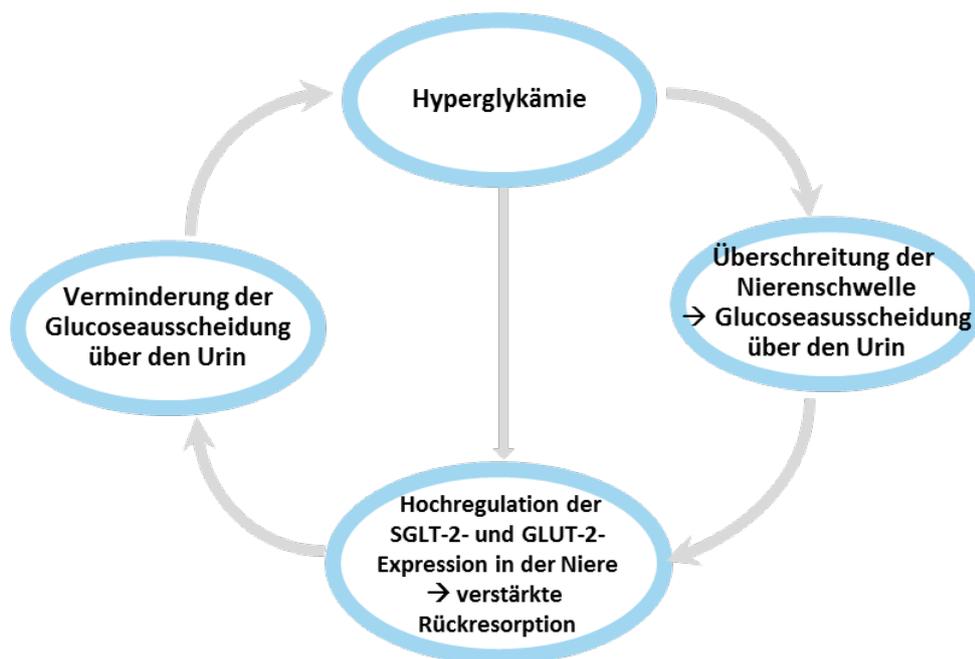
Quelle: Adaptiert nach (Rothenberg et al., 2010)

SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 3: Vermehrte Glucose-Rückresorption durch hochregulierte Expression von SGLT-2 im proximalen Nierentubulus bei Diabetikern (B) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen (A).

„Circulus vitiosus“ der vermehrten Glucose-Rückresorption bei Diabetikern

Die verstärkte Rückresorption von Glucose in der Niere bei Diabetes-Patienten führt zu einer Reduzierung der Ausscheidung von Glucose über den Urin (Abdul-Ghani und DeFronzo, 2008; Mather und Pollock, 2011). Dieser Mechanismus trägt pathophysiologisch zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Hyperglykämie bei (Abdul-Ghani und DeFronzo, 2008; DeFronzo et al., 2012). Es kommt somit zur Entstehung eines selbst-erhaltenden „Circulus vitiosus“ (Abbildung 4), welcher die Möglichkeit, Glucose über den Urin auszuscheiden als Regulationsmechanismus des Blutglucosespiegels erschwert.



GLUT: Glucosetransporter; SGLT: Natrium-Glucose-Cotransporter

Abbildung 4: „Circulus vitiosus“ der Hyperglykämie-bedingten Induktion einer vermehrten Glucose-Rückresorption in der Niere und konsekutiver Verstärkung der Hyperglykämie.

Wirkung von Canagliflozin

Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle beim Diabetiker wieder absenkt. Der Kreislauf wird durchbrochen und eine Ausscheidung der Glucose über den Urin wird ermöglicht. Zusätzlich wird aufgrund des Wirkmechanismus ebenfalls vermehrt Natrium im Urin ausgeschieden. Sowohl der Blutglucosespiegel als auch der Blutdruck werden gesenkt und die Patienten verlieren durch den Glucose-bedingten Energieverlust über die Niere an Körpergewicht (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Blutzuckersenkung unter Canagliflozin-Behandlung

Canagliflozin senkt bei Diabetes-Patienten dosisabhängig die renale Glucoseschwelle auf 3,9-5,0 mmol/l (70-90 mg/dl) (Devineni et al., 2012; Rosenstock et al., 2012). Es werden dabei zwischen 77 und 119 g Glucose/Tag über den Urin ausgeschieden wodurch es zu einer signifikanten Blutzuckersenkung kommt (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development, 2013a). Liegen die Blutzuckerwerte unterhalb der individuellen renalen Glucoseschwelle, wird wenig Glucose ausgeschieden (Janssen Research & Development, 2013a). Ein therapeutischer Abfall des Blutzuckerspiegels auf <3,9 mmol/l (<70 mg/dl), also in den hypoglykämischen Bereich (American Diabetes Association: Workgroup on Hypoglycemia, 2005), ist daher aufgrund des Wirkmechanismus durch Canagliflozin nicht zu erwarten. Das Hypoglykämie-Risiko von Canagliflozin ist deshalb gering (Devineni et al., 2012; Rosenstock et al., 2012; Janssen Research & Development, 2013a).

Spezifität von Canagliflozin

Canagliflozin zeigt eine 160-fach spezifischere Affinität für SGLT-2 im Vergleich zu SGLT-1, besitzt jedoch eine geringe inhibitorische Wirkung auf SGLT-1 (Janssen Research & Development, 2013a; Stenlöf et al., 2013). Die partielle SGLT-1-Hemmung stellt vermutlich einen zusätzlichen Mechanismus der Blutzuckerkontrolle dar, der die antihyperglykämische Wirkung von Canagliflozin verstärkt. Eine nennenswerte systemische Hemmung von SGLT-1 wurde nicht beobachtet, unter der 300 mg-Dosierung trat jedoch eine vorübergehende Hemmung der SGLT-1-Proteine im Dünndarm auf, wodurch die Glucoseaufnahme im Darm verzögert und damit die Aufnahme der Glucose ins Blut vermindert wurde. (Mudaliar et al., 2012; Polidori et al., 2012a; Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development; Polidori et al., 2013).

Gewichtsverlust unter Canagliflozin-Behandlung

Der Kalorienverlust (308-476 kcal/Tag) aufgrund der Glucose-Ausscheidung führt zu einem signifikanten Gewichtsverlust bei den mit Canagliflozin behandelten Patienten, der über die gesamte Behandlungsdauer anhält (Cefalu et al., 2013b; Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Schernthaner et al., 2013; Stenlöf et al., 2013). Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Typ-2-Diabetes-mellitus dar und eine gewünschte Gewichtsreduktion durch vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung stellt die Grundlage der Typ-2-Diabetes-mellitus-Therapie dar (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Es besteht gute Evidenz, dass hierdurch die Glucose-Stoffwechsellage signifikant verbessert und vor allem mikrovaskuläre Komplikationen vermieden werden können (Look Ahead Research Group et al., 2013). In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes-mellitus wird bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 27-35 kg/m² eine Reduktion von 5% des Körpergewichts empfohlen, bei einem BMI >35 kg/m² eine Reduktion von >10% (BÄK et al., 2013). Eine Gewichtsreduktion durch die antihyperglykämische Behandlung mit Canagliflozin trägt daher dazu bei, die von den Leitlinien empfohlenen Therapieziele in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus zu erreichen.

Zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung in klinischen Studien war auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen, nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse, u.a. bedingt durch den diuretischen Effekt der Glucosurie. Der Verlust an Fettmasse verteilte sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Insbesondere der Anteil der viszeralen Körperfettmasse korreliert positiv mit den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren (Perk et al., 2012) und eine Verringerung der viszeralen Fettmasse kann diese Risikofaktoren reduzieren (Vega et al., 2006). Damit kann vermutlich unter der Behandlung mit Canagliflozin durch den Verlust von Fettgewebe auch das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden.

Auch die Lebensqualität der Diabetes-Patienten wird durch Übergewicht beeinflusst (Eckert, 2012; Look Ahead Research Group et al., 2013). Wenn Patienten mit Antidiabetika behandelt werden, die zur Gewichtszunahme führen, kommt es zu Frustration und schlechter Therapietreue (Leslie et al., 2007; Russell-Jones und Khan, 2007; Hauber et al., 2009; Pi-Sunyer, 2009). Gewichtsverlust führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Diabetes-Patienten (Grandy et al., 2008) und motiviert sie weiter, etwas gegen ihr Übergewicht zu tun.

Blutdrucksenkung unter Canagliflozin-Behandlung

Der diuretische Effekt der Canagliflozin-Behandlung führte in klinischen Studien zu einer signifikanten Blutdrucksenkung bei den Patienten (Cefalu et al., 2013b; Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Schernthaner et al., 2013; Stenlöf et al., 2013), die in der Kombinationstherapie mit Metformin auch über einen Zeitraum von zwei Jahren stabil blieb (Cefalu et al., 2013a).

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert. Bei bis zu 80% der Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Diabetes-Therapie daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt Zielwerte von <140 mmHg für den systolischen und 80 mmHg für den diastolischen Blutdruck (BÄK et al., 2013). Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität (Whelton et al., 2002). In den Meta-Analysen von Turnbull und Law konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von Alter, kardiovaskulärer Erkrankung oder Blutdruck bei Studienbeginn einen Vorteil bei einer blutdrucksenkenden Therapie bei Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten gibt (Turnbull, 2008; Law, 2009). Auch in der UKPDS-Studie konnte gezeigt werden, dass ein therapeutischer Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie besteht.

Die Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein.

Lebensqualität

In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde auch die Lebensqualität der Patienten evaluiert. Einbezogen wurden sowohl Mobilität, Selbstversorgung und alltägliche Aktivitäten der Patienten als auch die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Faktor Übergewicht/Adipositas. Es zeigte sich eine gleichbleibende Lebensqualität der Patienten über den Verlauf der Behandlung, was für ein positives Toleranzprofil von Canagliflozin spricht, das durch die Patienten sehr gut akzeptiert wird.

Verbesserung der beta-Zellfunktion

Während der Behandlung mit Canagliflozin zeigten sich Verbesserungen der beta-Zellfunktion und der Insulinsensitivität (Polidori et al., 2012b; Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development, 2013a). Diese Effekte sind vermutlich auf die verbesserte Blutzuckerkontrolle und die damit verbundene Reduktion der Glukotoxizität an den beta-Zellen sowie auf den Gewichtsverlust (Wajchenberg, 2010) zurückzuführen und resultieren nicht aus einer indirekten Beeinflussung der Insulinausschüttung und –sensitivität durch Canagliflozin.

Metabolisierung von Canagliflozin

Ein potentieller Abbau eines Arzneistoffs über die besonders häufig vorkommenden CYP P450 Enzyme (meist in der Leber vorzufinden) birgt ein hohes Interaktionspotential mit Arzneistoffen, die als Induktoren oder Inhibitoren dieser Enzyme wirken (Glue und Clement, 1999). Beim Abbau von Canagliflozin ist so gut wie kein P450-Metabolismus involviert. Lediglich 4% der sich im Plasma befindlichen Arzneistoffbestandteile sind auf eine Umwandlung durch das Enzym P450 3A4 zurückzuführen. Dementsprechend gering ist somit das Interaktionspotential.

Zusammenfassung

Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und damit *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin in allen Stadien der Erkrankung bei ansonsten schwer therapierbaren Patienten eingesetzt werden, die durch andere Antidiabetika nicht mehr ausreichend behandelbar sind (Rothenberg et al., 2010; Polidori et al., 2012b; Polidori et al., 2012c). Eine Insulintherapie wird durch den Einsatz von Canagliflozin hinausgezögert oder, bei einer Add-on-Therapie zu Insulin, die Insulindosis und damit die insulinbedingten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Hypoglykämien reduziert. Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko erzielt, der Blutdruck der Patienten gesenkt und eine Gewichtsabnahme bewirkt (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development, 2013a).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft aus dem Jahr 2009 lassen sich die oralen Antidiabetika (OAD) in beta-zytotrop wirkende Arzneistoffe, nicht-beta-zytotrop wirkende Arzneistoffe und Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-4-Inhibitoren einteilen (Matthaei et al., 2009). Die neue Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren, zu denen auch Canagliflozin gehört, wird in der Leitlinie noch nicht erwähnt, ist aber aufgrund ihrer Wirkweise den nicht-beta-zytotrop wirkenden Arzneistoffen zuzuordnen. Insulin und Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Analoga werden subkutan angewendet und bilden daher eine eigene Gruppe der injizierbaren Therapieformen (Matthaei et al., 2009).

Beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika

Zu den beta-zytotrop wirkenden oralen Antidiabetika gehören die Sulfonylharnstoffe und die Glinide (Sulfonylharnstoff-Analoga) (Matthaei et al., 2009). Für die erfolgreiche Behandlung mit beta-zytotrop wirkenden Antidiabetika ist die Funktionalität der beta-Zellen essentiell. Damit unterscheidet sich der Wirkmechanismus grundlegend von der insulinunabhängigen Wirkweise von Canagliflozin, die eine Funktionalität der beta-Zellen nicht erfordert.

Sulfonylharnstoffe

Die Sulfonylharnstoffe stimulieren die Sekretion von Insulin in den beta-Zellen des endokrinen Pankreas durch die Hemmung der Adenosintriphosphat-regulierten Kaliumkanäle (K-ATP) in der Plasmamembran dieser Zellen (Matthaei et al., 2009). Die Sulfonylharnstoffe wirken dabei nicht glucoseabhängig, sondern sorgen für eine kontinuierliche Ausschüttung von Insulin durch konstitutive (irreversible) Hemmung der K-ATP. Hierdurch kommt es häufig zu einer Hyperinsulinämie mit erheblicher Hypoglykämiegefahr (AkdÄ, 2009). Unter Sulfonylharnstoff-Therapie besteht also ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko, welches durch Auslassen einer Mahlzeit oder Therapiefehler weiter ansteigt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Die Angst vor Hypoglykämien kann ebenfalls zu verminderter Therapieadhärenz beitragen (Barnett et al., 2010). Durch milde Hypoglykämien wird außerdem der Appetit der Patienten gesteigert (Fonseca, 2003), so dass bei regelmäßig auftretenden, milden Hypoglykämien von einem verstärkten Essverhalten, dem sogenannten „defensiven Essen“, und einer weiteren Gewichtszunahme auszugehen ist (Heller, 2004; McFarlane, 2009). Auch die durch die Sulfonylharnstoffe ausgelöste Hyperinsulinämie bedingt eine weitere Gewichtszunahme der Patienten (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Diese ist teilweise auf den anabolischen Effekt des Insulins auf Muskelfasern und Fettgewebe sowie auf die appetitanregende Wirkung des Insulins zurückzuführen (Kersten, 2001; Anthony et al., 2006).

Es liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten erhöht (BÄK et al., 2013) Weiterhin

führt eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zur Apoptose (programmiertem Zelltod) der beta-Zellen, was den bei T2DM ohnehin beobachteten Rückgang der beta-Zellmasse vermutlich zusätzlich verstärkt (Maedler et al., 2005). Bei längerer Einnahme tritt regelhaft im Vergleich zu anderen nicht beta-zytotropen Antidiabetika ein beschleunigter Wirkverlust auf (Kahn et al., 2006), weshalb die Sulfonylharnstoffe als nicht für die Langzeitbehandlung von T2DM geeignet betrachtet werden (AkdÄ, 2009).

Unter der Behandlung mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimperid konnte dagegen eine effektive und langanhaltende Blutzuckersenkung ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion und zusätzlicher Blutdrucksenkung erreicht werden (Cefalu et al., 2013b) (s.a. Modul 4B).

Glinide

Die Glinide haben einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus an den K-ATP und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie die Sulfonylharnstoffe. Die Wirkung setzt jedoch rascher ein und die Wirkungsdauer ist kürzer, weshalb diese Substanzen sich besonders für die Absenkung der postprandialen Blutzuckerwerte eignen. Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien gibt es keinen gesicherten Vorteil der Glinide gegenüber den Sulfonylharnstoffen (AkdÄ, 2009). Die Mono- und Kombinationstherapie mit Gliniden spielt im deutschen Versorgungsalltag nur eine untergeordnete Rolle, da Glinide nur noch in medizinisch begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse erstattungsfähig sind (G-BA, 2010b).

Nicht-beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika

Zu den nicht-beta-zytotrop wirkenden OAD gehören Metformin, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Glitazone.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid, das die hepatische Glucoseproduktion hemmt und die periphere Glucoseaufnahme verbessert und damit die Insulinresistenz reduziert (AkdÄ, 2009). Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <60 mL/min) werden als Kontraindikationen für Metformin angegeben (Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September, 2013). Ähnlich wie bei Canagliflozin sind Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme nicht zu erwarten. Häufige Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Störungen, Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen. Insbesondere die gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust treten sehr häufig (>1/10 Behandelten) auf. In seltenen Fällen kommt es unter Metformin-Therapie zu oft tödlich verlaufenden Laktatazidosen (Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September, 2013). Die Metformin-assoziierten Laktatazidose-Fälle traten fast ausschließlich bei Patienten mit Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz auf (Chan et al., 1999; Matthaei et al., 2009). Vor allem für ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stellt die Laktatazidose ein ernst zu nehmendes Risiko dar. Gerade in den letzten Jahren wurde eine Zunahme der

Spontanberichte von Laktatazidosen im Zusammenhang mit Metformin beobachtet (AkdÄ, 2013).

Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des T2DM (G-BA, 2008b) und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013)

Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken könnte (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a).

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren hemmen Enzyme (Glucosidasen), welche im Darmepithel die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden in Monosaccharide katalysieren. Da die Resorption der nicht gespaltenen Mehrfachzucker erschwert ist, verbleibt ein Teil der Kohlenhydrate im Darm. Dadurch wird die ins Blut aufgenommene Zuckermenge und konsekutiv der postprandiale Blutzuckeranstieg reduziert (Matthaei et al., 2009). Alpha-Glucosidase-Inhibitoren verursachen durch die Vergärung der nicht resorbierten Zuckermoleküle im Dickdarm jedoch häufig beträchtliche gastrointestinale Beschwerden (Fachinformation Acarbose 50mg/100mg Tabletten. Stand: Dezember, 2012). Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen und zu einer abnehmenden Therapietreue führen, die bei Langzeiteinnahme eine schlechtere HbA_{1c}-Wirksamkeit bedingen kann (Holman et al., 1999; Matthaei et al., 2009). Die Verordnung der Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ist seit 1996 rückläufig (Freichel und Mengel, 2013), was vermutlich auch durch die Nebenwirkungen bedingt ist. Die Therapie mit Alpha-Glucosidase-Inhibitoren verliert daher im deutschen Versorgungsalltag derzeit an Bedeutung.

Glitazone

Die Glitazone (Thiazolidindione) Rosiglitazon und Pioglitazon sind selektive Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)- γ -Agonisten, welche die Transkription von Glucose- und Lipidmetabolismus-Genen aktivieren (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Dadurch wird die Insulinempfindlichkeit primär in Muskel, Fettgewebe und Leber erhöht. Glitazone hemmen die hepatische Glucoseproduktion und reduzieren das intraabdominelle (viszerale) Fett. Die Glucose-Aufnahme und die Glycogensynthese werden dabei gesteigert und der Insulinspiegel gesenkt (AkdÄ, 2009). Eine Therapie mit Glitazonen führt zu einer signifikanten Blutzuckersenkung, jedoch können verschiedene Nebenwirkungen unter der Behandlung auftreten (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die möglichen Sicherheitsrisiken in Form von Myokardinfarkten und Frakturen führten zu einem Ausschluss der Glitazone von der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen (G-BA, 2010a), Rosiglitazon wurde in Deutschland zudem vollständig vom Markt genommen (BfArM, 2010).

DPP-4-Inhibitoren

Die DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4, welches ein geschwindigkeitsbestimmendes Schlüsselenzym für die Degradation der Inkretinhormone GLP-1 und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) im Darm ist. Insbesondere GLP-1 stimuliert unter hyperglykämischen Bedingungen die Insulinsekretion und hemmt gleichzeitig die Sekretion von Glukagon durch die alpha-Zellen des Pankreas. Für eine erfolgreiche Wirkung der DPP-4-Inhibitoren ist daher, ebenso wie für die beta-zytotrop wirkenden Antidiabetika, die Funktionalität der beta-Zellen erforderlich (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009).

Die antihyperglykämische Wirkung der DPP-4-Hemmung beruht auf der Konzentrationserhöhung von bioaktivem, nicht-degradiertem GLP-1 und der damit verbundenen Verstärkung von dessen Wirkung. Da die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren abhängig von der Blutglucosekonzentration ist, bergen sie kein intrinsisches Hypoglykämierisiko und sind gewichtsneutral. Die blutzuckersenkende Wirkung der DPP-4-Inhibitoren ist gut belegt und es treten nur geringe Nebenwirkungen wie Schwindelerscheinungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Schwellungen der Hände, Knöchel und Füße (Ödeme) und Gelenkschmerzen auf, sehr selten Nasopharyngitis und Fieber (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009; BÄK et al., 2013).

Die 300 mg-Dosierung von Canagliflozin zeigte sich im direkten Vergleich mit Sitagliptin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Metformin±Sulfonylharnstoff hinsichtlich der HbA_{1c}-senkenden Wirkung überlegen und bewirkte zusätzlich eine Blutdrucksenkung bei den Patienten (Janssen Research & Development, 2013a; Schernthaner et al., 2013) (siehe Modul 4B). Im Gegensatz zu den DPP-4-Inhibitoren kann Canagliflozin in jedem Stadium der Erkrankung unabhängig von der beta-Zellaktivität eingesetzt werden.

Injizierbare Therapieformen

Zu den subkutan applizierten Antidiabetika zählen die GLP-1-Analoga und Humaninsulin sowie Insulin-Analoga.

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga (Inkretin-Mimetika, GLP-1 Rezeptor-Agonisten) sind synthetische Peptide mit GLP-1 Wirkung, die in der Lage sind, den Rezeptor für GLP-1 zu aktivieren und somit glucoseabhängig die Insulinausschüttung der beta-Zellen zu stimulieren, die Glukagon-Sekretion der alpha-Zellen zu hemmen und die Magenentleerung zu verlangsamen (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009). Die in Deutschland verfügbaren GLP-1-Analoga Exenatide, Liraglutid und Lixisenatid sind nur in Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika zugelassen und können bei noch bestehender beta-Zellaktivität als Alternative zu Insulin gegeben werden (IQWiG, 2007; Fachinformation BYETTA (Exenatide) 5/10 Mikrogramm Injektionslösung Fertigpen. Stand: Dezember, 2013; Fachinformation Lyxumia (Lixisenatid) 20 Mikrogramm Injektionslösung. Stand: September, 2013; Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: März, 2013;

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fachinformation BYDUREON (Exenatide) 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Stand: Januar, 2014). Die Therapie mit GLP-1-Analoga führt zu einer signifikanten Blutzuckersenkung sowie zu einem Gewichtsverlust der Patienten, es treten jedoch häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf (IQWiG, 2007; BÄK et al., 2013; Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: März, 2013). Die Verordnungsfähigkeit von Exenatide wurde aus wirtschaftlichen Gründen auf medizinische Ausnahmefälle beschränkt (G-BA, 2008a). Ähnliche Einschränkungen werden in der Konsultationsfassung der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie auch für Liraglutid gemacht (BÄK et al., 2013).

Humaninsulin und Insulin-Analoga

Die blutzuckersenkende Wirkung von Humaninsulin ist gut belegt und auch Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten werden mit Humaninsulin oder Insulin-Analoga behandelt, da die bei T2DM auftretende Insulinresistenz durch eine ausreichend hohe Insulindosierung überwunden werden kann. Eine Insulin-Therapie wird in der Regel dennoch erst nach Versagen der Therapie mit OAD eingeleitet, meist 5-10 Jahre nach der Erstmanifestation des Typ-2-Diabetes-mellitus, da es keine ausreichenden Hinweise auf einen Vorteil einer primären Insulin-Therapie gibt (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009; Origin Trial Investigators et al., 2012). Insulin wird auch in Kombination mit OAD eingesetzt. Häufig unter Insulintherapie auftretende Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009; BÄK et al., 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><u>Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff</u>, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.</p>	15.11.2013	D
<p><u>Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere Antidiabetika</u>, wenn Insulin (mit oder ohne weitere orale Antidiabetika) den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.</p>	15.11.2013	E
<p><u>Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Invokana[®] Fachinformation auf den im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird:</u></p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Allgemeines</u> 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.</p> <p><u>Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung</u> 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 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. Bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² 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 m² 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</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 m² oder eine CrCl < 45 ml/min abfällt, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden. <p><u>Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel</u></p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p><u>Hämatokrit-Erhöhung</u> Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.</p> <p><u>Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)</u> 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).</p> <p><u>Genitale Pilzinfektionen</u> 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.</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (<i>New York Heart Association</i>)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.</p> <p><u>Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen</u> Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Urin-Glucose-Test bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, positiv aus.</p>		

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><u>Lactoseintoleranz</u> Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Diuretika</u> Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Insulin und Insulinsekretagoga</u> 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).</p> <p><u>Pharmakokinetische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin</u> 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 (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>, BCRP) transportiert. Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>], 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.</p> <p>Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² oder eine $CrCl \geq 60$ ml/min aufweisen und</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin nicht durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid verändert wird.</p> <p><u>Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel</u></p> <p><i>Digoxin:</i> 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 <i>in vitro</i> hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.</p> <p><i>Dabigatran:</i> 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.</p> <p><i>Simvastatin:</i> 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.</p> <p>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 Wirkstoffe gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.</p> <p>In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im <i>Steady-state</i> keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetiken von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX11</p> <p><u>Wirkmechanismus</u> Für die Rück-Resorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem tubulären Lumen ist SGLT2, das 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 (<i>renal threshold for glucose</i>))]. 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.</p> <p>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 <i>homeostasis model assessment</i> der Betazellenfunktion (<i>HOMA beta-cell</i>) sowie eine verbesserte Antwort auf die Betazellen-Insulin-Sekretion bei einer Mischkost-Belastung beobachtet.</p> <p>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 SGLT1-Inhibitor). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.</p> <p><u>Pharmakodynamische Wirkungen</u> 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</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>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 59,5 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ein Alter \geq 65 Jahre und 510 Patienten ein Alter \geq 75 Jahre hatten. 58% der Patienten hatten einen <i>Body Mass Index</i> (BMI) \geq 30 kg/m². Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden 1.085 Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² ausgewertet.</p> <p><u>Plazebokontrollierte Studien</u></p> <p>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-Plasmaglutose (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.</p> <p>Zusätzlich zu den oben präsentierten Studien waren die Ergebnisse zur</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p><i>Aktiv kontrollierte Studien</i></p> <p>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. 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.</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a	
Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus plazebokontrollierten klinischen Studien^a			
Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		Plazebo
	100 mg (n = 195)	300 mg (n = 197)	(n = 192)
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	62,4	20,6
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	85,9	86,9	87,5
Veränderung zum Ausgangswert (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
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	(n = 183)
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) (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	57,8	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung zum Ausgangswert (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
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	(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	56,6	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung zum Ausgangswert (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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																
<p>Fortsetzung Tabelle 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="215 427 943 454">Kombinationstherapie mit Insulin^d (18 Wochen)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="215 454 483 533"></th> <th colspan="2" data-bbox="483 454 791 481">Canagliflozin + Insulin</th> <th data-bbox="791 454 943 533">Plazebo + Insulin</th> </tr> <tr> <th data-bbox="215 481 483 533"></th> <th data-bbox="483 481 636 533">100 mg (n = 566)</th> <th data-bbox="636 481 791 533">300 mg (n = 587)</th> <th data-bbox="791 481 943 533">(n = 565)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="215 533 943 560">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 560 483 586">Mittlerer Ausgangswert</td> <td data-bbox="483 560 636 586">8,33</td> <td data-bbox="636 560 791 586">8,27</td> <td data-bbox="791 560 943 586">8,20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 586 483 640">Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="483 586 636 640">-0,63</td> <td data-bbox="636 586 791 640">-0,72</td> <td data-bbox="791 586 943 640">0,01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 640 483 694">Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="483 640 636 694">-0,65^b (-0,73; -0,56)</td> <td data-bbox="636 640 791 694">-0,73^b (-0,82; -0,65)</td> <td data-bbox="791 640 943 694">N/A^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 694 483 748">Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td data-bbox="483 694 636 748">19,8</td> <td data-bbox="636 694 791 748">24,7</td> <td data-bbox="791 694 943 748">7,7</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="215 748 943 775">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 775 483 801">Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td data-bbox="483 775 636 801">96,9</td> <td data-bbox="636 775 791 801">96,7</td> <td data-bbox="791 775 943 801">97,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 801 483 855">Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="483 801 636 855">-1,8</td> <td data-bbox="636 801 791 855">-2,3</td> <td data-bbox="791 801 943 855">0,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 855 483 909">Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="483 855 636 909">-1,9^b (-2,2; -1,6)</td> <td data-bbox="636 855 791 909">-2,4^b (-2,7; -2,1)</td> <td data-bbox="791 855 943 909">N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="215 913 943 958">^a <i>Intent-to-treat</i>-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen <i>Rescue</i>-Therapie nutzte.</p> <p data-bbox="215 958 943 985">^b p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo</p> <p data-bbox="215 985 943 1012">^c Nicht zutreffend (<i>Not applicable</i>)</p> <p data-bbox="215 1012 943 1057">^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel)</p>	Kombinationstherapie mit Insulin ^d (18 Wochen)					Canagliflozin + Insulin		Plazebo + Insulin		100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	(n = 565)	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	24,7	7,7	Körpergewicht				Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1	Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 ^b (-2,2; -1,6)	-2,4 ^b (-2,7; -2,1)	N/A ^c		
Kombinationstherapie mit Insulin ^d (18 Wochen)																																																		
	Canagliflozin + Insulin		Plazebo + Insulin																																															
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	(n = 565)																																															
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	24,7	7,7																																															
Körpergewicht																																																		
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1																																															
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 ^b (-2,2; -1,6)	-2,4 ^b (-2,7; -2,1)	N/A ^c																																															

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																																															
<p>Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Canagliflozin + Metformin</th> <th rowspan="2">Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)</th> </tr> <tr> <th>100 mg (n=483)</th> <th>300 mg (n=485)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert</td> <td>7,78</td> <td>7,79</td> <td>7,83</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,82</td> <td>-0,93</td> <td>-0,81</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,01^b (-0,11; 0,09)</td> <td>-0,12^b (-0,22; -0,02)</td> <td>N/A^c</td> </tr> <tr> <td>Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td>53,6</td> <td>60,1</td> <td>55,8</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td>86,8</td> <td>86,6</td> <td>86,6</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-4,2</td> <td>-4,7</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-5,2^b (-5,7; -4,7)</td> <td>-5,7^b (-6,2; -5,1)</td> <td>N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)</th> <th>Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert</td> <td>8,12</td> <td>8,13</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-1,03</td> <td>-0,66</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,37^b (-0,50; -0,25)</td> <td>N/A^c</td> </tr> <tr> <td>Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td>47,6</td> <td>35,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td>87,6</td> <td>90,0</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-2,5</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-2,8^b (-3,3; -2,2)</td> <td>N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a <i>Intent-to-treat</i>-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen <i>Rescue</i>-Therapie nutzte. ^b p<0,05 ^c Nicht zutreffend (<i>Not applicable</i>) ^d p<0,01</p> <p>Besondere Patientengruppen</p> <p>In drei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 50 ml/min/1,73 m² und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zu der bestehenden Diabetes-Behandlung der Patienten (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) hinzugefügt.</p> <p>Ältere Patienten</p> <p>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</p>	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 (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	90,0	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3	Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 ^b (-3,3; -2,2)	N/A ^c		
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 (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	90,0																																																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3																																																																															
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 ^b (-3,3; -2,2)	N/A ^c																																																																															

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>von < 85 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).</p> <p><u>Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m²</u></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Nüchtern-Plasmaglucoese</p> <p>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.</p> <p><u>Postprandiale Glucose</u></p> <p>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</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>bis -2,7 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l unter 300 mg.</p> <p><u>Körpergewicht</u></p> <p>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, betragen die anhaltenden und statistisch signifikanten durchschnittlichen Reduktionen des prozentualen Körpergewichts für Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin -4,2% und -4,7% für Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg in Vergleich zu der Kombination von Glimepirid und Metformin (1,0%). Für Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betragen sie -2,5% in Vergleich zu Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (0,3%).</p> <p>Eine Teilmenge der Patienten (n=208) aus der aktiv kontrollierten Studie mit der dualen Therapie mit Metformin, die sich einer dualen Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominalen Computertomographie(CT)-Scans zur Bewertung der Körperzusammensetzung unterzogen, zeigte, dass nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse bei vergleichbarem Verlust des viszeralen und subkutanen Fetts zurückzuführen ist. Zweihundertelf (211) Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten nahmen an der Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA-Analyse teil. Diese zeigte, dass, im Vergleich zu 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.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u></p> <p>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) <i>versus</i> kombinierten aktiven und Placebo-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 <i>Hazard-Ratios</i> für die 100-mg- und 300-mg-Dosen waren ähnlich.</p>		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><u>Blutdruck</u></p> <p>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.</p> <p><u>Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>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).</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>¹ Im Dossier betrachtete Therapiesituationen, für die vom G-BA im Beratungsgespräch eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde (finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2)</p>		

Für die in Tabelle 2-3 angegebene Monotherapie (Kodierung A) sowie die Kombinationstherapien mit anderen Antidiabetika (Kodierungen B-E) liegen Janssen-Cilag Studiendaten vor. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden entsprechend zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (G-BA, 2012). Die Kombinationstherapie von Canagliflozin mit DPP-4-Inhibitoren, Gliniden, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und GLP-1-Analoga sind laut Zulassung nicht ausgeschlossen, es liegen jedoch keine Daten vor und die zu erwartenden Patientenzahlen sind gering (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.1). Auf eine Darstellung dieser Therapiesituationen im Dossier zu Canagliflozin wurde daher verzichtet. Glitazone sind durch Beschluss des G-BA nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig, eine Kombinationstherapie mit Glitazonen ist daher ebenfalls nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind der Fachinformation entnommen (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Die Zulassung von Invokana® in Europa erfolgte im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Invokana® wurde Janssen-Cilag International NV am 15.11.2013 erteilt (EMA, 2013).

Der von der EMA veröffentlichte European Public Assessment Report (EPAR) mit detaillierten Angaben zur Zulassung (EMA, 2013) sowie weitere Informationen zur Zulassung sind über die Internetseite der EMA verfügbar (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
keine weiteren Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Canagliflozin wurden die Fachinformation sowie die Zulassungsunterlagen herangezogen. Weitere Informationen zur Funktionsweise der Niere und der SGLT-Proteine wurden außerdem aus bei Janssen-Cilag vorliegenden und mittels Stichwortsuchen erhaltenen Reviews gewonnen.

Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der anderen OAD wurden hauptsächlich die aktuellen deutschen Leitlinien sowie Fachinformationen zitiert. Informationen zur Erstattungsfähigkeit und Verordnungsausschlüssen verschiedener Antidiabetika sind auf der Homepage des G-BA verfügbar (www.g-ba.de).

Die Relevanz der therapeutischen Vorteile von Canagliflozin gegenüber den anderen Therapieoptionen wurde mit medizinisch-wissenschaftlichen Artikeln belegt, die über orientierende Literaturrecherchen gefunden wurde.

Die Informationen zur Zulassung von Canagliflozin entstammen internen Unterlagen von Janssen-Cilag sowie den Internetseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und der FDA (www.fda.gov).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Abdul-Ghani, M. A. & DeFronzo, R. A. 2008. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 14, 782-90.
- [2] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 321, 412-9.
- [3] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Therapiempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* [Online], 2. Verfügbar: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [4] AkdÄ 2013. Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen (Aus der UAW-Datenbank). *Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110*, 10.

- [5] American Diabetes Association: Workgroup on Hypoglycemia 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*, 28, 1245-9.
- [6] Anthony, K., Reed, L. J., Dunn, J. T., et al. 2006. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes*, 55, 2986-92.
- [7] BÄK, KBV & AWMF. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 2. Zuletzt geändert: September 2013. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [8] Bakris, G. L., Fonseca, V. A., Sharma, K., et al. 2009. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney international*, 75, 1272-7.
- [9] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [10] Bays, H. 2009. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*, 25, 671-81.
- [11] BfArM. 2010. 11/10 Rosiglitazon: Das BfArM ordnet VertriebsEinstellung an. Verfügbar: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/mitteil2010/pm11-2010.html> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [12] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovascular diabetology*, 9, 53.
- [13] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K.-H., et al. 2013a. Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin - Conference Poster. *73rd scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 21-25* [Online]. Verfügbar: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0687e7c8-c97d-442b-92ec-ae505e051854&cKey=999bb8b4-6b08-4d8b-8454-bbfd92b3163a&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [14] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., et al. 2013b. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 382, 941-50.
- [15] Chan, N. N., Brain, H. P. & Feher, M. D. 1999. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 16, 273-81.
- [16] Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews. Drug discovery*, 9, 551-9.
- [17] DeFronzo, R. A., Davidson, J. A. & Del Prato, S. 2012. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*, 14, 5-14.

- [18] Devineni, D., Morrow, L., Hompesch, M., et al. 2012. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 14, 539-45.
- [19] Eckert, K. 2012. Impact of physical activity and bodyweight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 5, 303-11.
- [20] EMA. 2013. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin, EMA/374133/2013, (Stand: 19.09.2013). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [21] Fachinformation Acarbose 50mg/100mg Tabletten. Stand: Dezember. 2012. AbZ-Pharma. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [22] Fachinformation BYDUREON (Exenatide) 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Stand: Januar. 2014. AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [23] Fachinformation BYETTA (Exenatide) 5/10 Mikrogramm Injektionslösung Fertigpen. Stand: Dezember. 2013. AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [24] Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November 2013. Janssen-Cilag International NV.
- [25] Fachinformation Lyxumia (Lixisenatid) 20 Mikrogramm Injektionslösung. Stand: September. 2013. Sanofi. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [26] Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September. 2013. CT Arzneimittel. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [27] Fachinformation Victoza (Liraglutid) 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: März. 2013. Novo Nordisk. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [28] Farber, S. J., Berger, E. Y. & Earle, D. P. 1951. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *The Journal of clinical investigation*, 30, 125-9.
- [29] Fonseca, V. 2003. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 115 Suppl 8A, 42S-48S.
- [30] Freichel, M. & Mengel, K. 2013. Antidiabetika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2013*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- [31] Freitas, H. S., Anhe, G. F., Melo, K. F., et al. 2008. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology*, 149, 717-24.
- [32] G-BA. 2008a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [33] G-BA. 2008b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [34] G-BA. 2010a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [35] G-BA. 2010b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [36] G-BA 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 05.04.2012.
- [37] Gerich, J. E. 2010. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 27, 136-42.
- [38] Glue, P. & Clement, R. P. 1999. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism--basic concepts and methods of assessment. *Cellular and molecular neurobiology*, 19, 309-23.
- [39] Grandy, S., Chapman, R. H., Fox, K. M., et al. 2008. Quality of life and depression of people living with type 2 diabetes mellitus and those at low and high risk for type 2 diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *International journal of clinical practice*, 62, 562-8.
- [40] Hauber, A. B., Mohamed, A. F., Johnson, F. R., et al. 2009. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 26, 416-24.
- [41] Heller, S. 2004. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 65 Suppl 1, S23-7.
- [42] Holman, R. R., Cull, C. A. & Turner, R. C. 1999. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemetic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes care*, 22, 960-964.
- [43] IQWiG. 2007. IQWiG-Bericht Nr. 24: Rapid Report: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide, Auftrag A05-23, V. 1.0 (Stand 20.08.2007). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].
- [44] Janssen Research & Development 2013a. Clinical Overview - Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemetic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Stand: 18.02.2013.
- [45] Janssen Research & Development. 2013b. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee January 10, 2013. Canagliflozin as an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to

- Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. JNJ-28431754 (Canagliflozin). NDA 204042. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334551.pdf>. [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [46] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [47] Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports*, 2, 282-6.
- [48] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Archives of internal medicine*, 149, 2427-32.
- [49] Law, M. R. 2009. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.
- [50] Lee, Y. J., Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international. Supplement*, S27-35.
- [51] Leslie, W. S., Hankey, C. R. & Lean, M. E. 2007. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 100, 395-404.
- [52] Look Ahead Research Group, Wing, R. R., Bolin, P., et al. 2013. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 369, 145-54.
- [53] Maedler, K., Carr, R. D., Bosco, D., et al. 2005. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90, 501-6.
- [54] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology*, 100, 3J-9J.
- [55] Marsenic, O. 2009. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 53, 875-83.
- [56] Mather, A. & Pollock, C. 2011. Glucose handling by the kidney. *Kidney international. Supplement*, S1-6.
- [57] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4, 32-64.
- [58] McFarlane, S. I. 2009. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *Journal of clinical hypertension*, 11, 601-7.
- [59] Mogensen, C. E. 1971. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 28, 101-9.
- [60] Mudaliar, S., Ciaraldi, T. P., Sha, S., et al. 2012. Canagliflozin lowers postprandial plasma glucose and insulin excursions by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S108.
- [61] Neumiller, J. J., White, J. R., Jr. & Campbell, R. K. 2010. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 70, 377-85.

- [62] Origin Trial Investigators, Gerstein, H. C., Bosch, J., et al. 2012. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*, 367, 319-28.
- [63] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., et al. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*, 33, 1635-701.
- [64] Pi-Sunyer, F. X. 2009. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate medicine*, 121, 94-107.
- [65] Polidori, D., Sha, S., Sarich, T., et al. 2010. Canagliflozin lowers the renal threshold for glucose excretion in lean, obese, and type 2 diabetic subjects.
- [66] Polidori, D., Sha, S., Mudaliar, S., et al. 2012a. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion.
- [67] Polidori, D., Vercryse, F. & Ferrannini, E. 2012b. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea, Abstract No. 761. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S313.
- [68] Polidori, D., Zhao, Y., Alba, M., et al. 2012c. Treatment with canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, for 26 weeks improves indices of beta-cell function (BCF). Abstract No. 1032-P. *Diabetes*, 61 (Suppl 1).
- [69] Polidori, D., Sha, S., Mudaliar, S., et al. 2013. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes care*.
- [70] Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54, 3427-34.
- [71] Rosenstock, J., Aggarwal, N., Polidori, D., et al. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35, 1232-8.
- [72] Rothenberg, P. L., Ghosh, D. D. A., Polidori, D., et al. 2010. Canagliflozin, A Novel Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Improved Glucose Control in Subjects with Type 2 Diabetes: Results of a Phase 1b Study, Poster 876
- [73] Russell-Jones, D. & Khan, R. 2007. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes, obesity & metabolism*, 9, 799-812.
- [74] Schernthaner, G., Gross, J. L., Rosenstock, J., et al. 2013. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes care*.
- [75] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [76] Stenlöf, K., Cefalu, W. T., Kim, K. A., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 372-82.

- [77] Turnbull, F. 2008. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*.
- [78] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 854-65.
- [79] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317, 703-13.
- [80] Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., et al. 2006. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91, 4459-66.
- [81] Wajchenberg, B. L. 2010. Clinical approaches to preserve beta-cell function in diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, 654, 515-35.
- [82] Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., et al. 2002. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 288, 1882-8.
- [83] Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.
- [84] Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *American journal of physiology. Renal physiology*, 280, F10-8.
- [85] Wright, E. M., Hirayama, B. A. & Loo, D. F. 2007. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine*, 261, 32-43.
- [86] Wright, E. M., Loo, D. D. & Hirayama, B. A. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*, 91, 733-94.