

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002977-310521
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инвокана®

Регистрационный номер: ЛП-002977

Торговое наименование: Инвокана®

Международное непатентованное наименование: канаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой 100 мг, содержится:

Активное вещество:

102,0 мг канаглифлозина гемигидрата, что эквивалентно 100,0 мг канаглифлозина.

Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая 39,26 мг, лактоза безводная 39,26 мг, кроскармеллоза натрия 12,00 мг, гипролоза 6,00 мг, магния стеарат 1,48 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): краситель Опадрай II 85F92209 желтый (в состав входят поливиниловый спирт, частично гидролизованный, 40,00 %, титана диоксид 24,25 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %, железа оксид желтый (E172) 0,75 %) — 8,00 мг.

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой 300 мг, содержится:

Активное вещество:

306,0 мг канаглифлозина гемигидрата, что эквивалентно 300,0 мг канаглифлозина.

Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая 117,78 мг, лактоза безводная 117,78 мг, кроскармеллоза натрия 36,00 мг, гипролоза 18,00 мг, магния стеарат 4,44 мг.

Вспомогательные вещества (оболочка): краситель Опадрай II 85F18422 белый (в состав входят поливиниловый спирт, частично гидролизованный, 40,00 % титана диоксид 25,00 %, макрогол 3350 20,20 %, тальк 14,80 %) — 18,00 мг.

Описание

Дозировка 100 мг: капсулообразные таблетки*, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой на одной из сторон «CFZ», а на другой — «100».

*На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Дозировка 300 мг: капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой на одной из сторон «CFZ», а на другой — «300».

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Код АТХ: A10BK02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**Механизм действия

Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом имеет место повышенная почечная реабсорбция глюкозы, что может способствовать стойкому повышению концентрации глюкозы. Натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа (SGLT2), экспрессируемый в проксимальных почечных канальцах, ответственен за большую часть реабсорбции глюкозы из просвета канальца.

Канаглифлозин является ингибитором SGLT2. Ингибируя SGLT2, канаглифлозин уменьшает реабсорбцию прошедшей фильтрацию глюкозы и снижает почечный порог для глюкозы (ППГ), тем самым повышая выведение глюкозы почками, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови при помощи инсулиннезависимого механизма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Увеличение выведения глюкозы почками посредством ингибирования SGLT2 также приводит к осмотическому диурезу, мочегонный эффект приводит к снижению систолического артериального давления; увеличение выведения глюкозы почками приводит к потере калорий и, как следствие, снижению массы тела.

В исследованиях III фазы применение канаглифлозина в дозе 300 мг до еды приводило к более выраженному снижению постпрандиального повышения концентрации глюкозы, чем при применении в дозе 100 мг. Этот эффект может быть отчасти обусловлен местным ингибированием кишечного переносчика SGLT1 с учетом транзиторно высоких концентраций канаглифлозина в просвете кишечника до всасывания препарата (канаглифлозин является ингибитором SGLT1 с низкой активностью). В исследованиях не было выявлено мальабсорбции глюкозы при применении канаглифлозина.

По данным доклинических моделей сахарного диабета и клинических исследований, блокируя

SGLT2- зависимую реабсорбцию глюкозы и натрия, канаглифлозин усиливает поступление натрия в дистальные каналы, тем самым укрепляя тубулогломерулярную обратную связь, что снижает внутриклубочковое давление и подавляет гиперпролиферацию и потенциально может обладать нефропротективным эффектом. Поскольку нефропротективный эффект канаглифлозина наблюдается на уровне отдельных нефронов и не зависит от степени контроля гипергликемии (которая зависит от общего количества функционирующих нефронов), предупреждение дальнейшего ухудшения функции почек предположительно будет наблюдаться даже у пациентов с уже имеющимися нарушениями.

Фармакодинамические эффекты

В ходе клинических исследований после однократного и многократного перорального приема канаглифлозина пациентами с СД2, ППГ дозозависимо уменьшался, выведение глюкозы почками увеличивалось. Начальное значение ППГ составляло около 13 ммоль/л, максимальное снижение 24-часового среднего ППГ наблюдалось при применении канаглифлозина в дозе 300 мг 1 раз в день и составляло от 4 до 5 ммоль/л, что свидетельствует о низком риске возникновения гипогликемии на фоне лечения. В исследованиях I фазы у пациентов с СД2, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг или 300 мг, снижение ППГ приводило к повышению выведения глюкозы почками на 77 - 119 г/сутки; наблюдаемое выведение глюкозы почками соответствует потере от 308 до 476 ккал/сутки. Снижение ППГ и повышение выведения глюкозы почками сохранялось в течение 26-недельного периода терапии у пациентов с СД2. Наблюдалось умеренное увеличение суточного объема мочи (< 400-500 мл), которое снижалось через несколько дней применения препарата. Наблюдалось преходящее повышение выведения почками мочевой кислоты под действием канаглифлозина (повышение до 19 % по сравнению с исходным значением в день 1, и затем снижение до 6 % в день 2, 1 % в день 13). Это сопровождалось сохраняющимся снижением концентрации мочевой кислоты в плазме крови примерно на 20 %.

Применение канаглифлозина однократно в дозе 300 мг перед приемом смешанной пищи пациентами с СД2 вызывало задержку всасывания глюкозы в кишечнике и снижение постпрандиальной гликемии посредством почечного и внепочечного механизмов.

В ходе клинических исследований 60 здоровых добровольцев получали однократно перорально канаглифлозин в дозе 300 мг, канаглифлозин в дозе 1200 мг (в 4 раза выше максимальной рекомендуемой дозы), моксифлоксацин и плацебо. Не было отмечено значимых изменений интервала QTc ни при применении канаглифлозина в рекомендованной дозе 300 мг, ни при применении канаглифлозина в дозе 1200 мг. При применении канаглифлозина в дозе 1200 мг максимальная концентрация канаглифлозина в плазме крови была примерно в 1,4 раза выше равновесной максимальной концентрации после приема

канаглифлозина в дозе 300 мг 1 раз в день.

Гликемия натощак

В ходе клинических исследований применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к терапии одним или двумя пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП) приводило к среднему изменению гликемии натощак от исходного уровня в сравнении с плацебо от $-1,2$ ммоль/л до $-1,9$ ммоль/л при применении канаглифлозина в дозе 100 мг и от $-1,9$ ммоль/л до $-2,4$ ммоль/л — при применении канаглифлозина в дозе 300 мг соответственно. Данный эффект был близок к максимальному после первого дня терапии и сохранялся в течение всего периода лечения.

Постпрандиальная гликемия

В ходе клинических исследований применения канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнительной терапии к одному или двум ПГПП проводилось измерение постпрандиальной гликемии после проведения теста толерантности к глюкозе со стандартизированным смешанным завтраком. Применение канаглифлозина приводило к среднему снижению постпрандиальной гликемии в сравнении с исходным уровнем по отношению к плацебо от $-1,5$ ммоль/л до $-2,7$ ммоль/л — при применении канаглифлозина в дозе 100 мг и от $-2,1$ ммоль/л до $-3,5$ ммоль/л — при применении канаглифлозина в дозе 300 мг соответственно, в связи со снижением концентрации глюкозы до еды и снижением колебаний постпрандиальной гликемии.

Функция бета-клеток

Исследования применения канаглифлозина у пациентов с СД2 указывают на улучшение функции бета-клеток, согласно данным оценки модели гомеостаза в отношении функции бета-клеток (homeostatic model-2 assessment index %B; HOMA2-%B), и улучшение скорости секреции инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе со смешанным завтраком.

Фармакокинетика

Фармакокинетика канаглифлозина у здоровых добровольцев сходна с фармакокинетикой канаглифлозина у пациентов с СД2. После однократного приема внутрь канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг здоровыми добровольцами канаглифлозин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (среднее значение времени достижения максимальной концентрации (T_{max})) достигается через 1–2 часа. Плазменные средняя максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" (AUC) канаглифлозина увеличивались дозопропорционально при применении препарата в дозах от 50 мг до 300 мг. Кажущийся

конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составил 10,6 часа и 13,1 часа при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно. Равновесное состояние достигалось через 4 – 5 дней после начала терапии канаглифлозином в дозе 100 мг или 300 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетика канаглифлозина не зависит от времени, накопление препарата в плазме достигает 36 % после многократного приема.

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность канаглифлозина составляет примерно 65 %. Употребление пищи с высоким содержанием жиров не влияло на фармакокинетику канаглифлозина; поэтому канаглифлозин можно принимать как вместе с пищей, так и без нее. Однако с учетом способности канаглифлозина снижать повышение постпрандиальной гликемии вследствие замедления всасывания глюкозы в кишечнике, рекомендуется принимать канаглифлозин перед первым употреблением пищи.

Распределение

Средний объем распределения канаглифлозина в равновесном состоянии после однократной внутривенной инфузии у здоровых людей составил 83,5 л, что свидетельствует об обширном распределении в тканях. Канаглифлозин в значительной степени связывается с белками плазмы (99 %), в основном с альбумином. Связь с белками не зависит от концентрации канаглифлозина в плазме. Связь с белками плазмы значимо не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Метаболизм

О-глюкуронирование является основным путем метаболизма канаглифлозина. Глюкуронирование происходит в основном с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз 1A9 и 2B4 (UGT1A9 и UGT2B4) до двух неактивных О-глюкуронидных метаболитов. Увеличение AUC канаглифлозина (на 26 % и 18 %) наблюдалось у пациентов-носителей аллелей генов UGT1A9*3 и UGT2B4*2, соответственно. Не ожидается, что данный эффект будет иметь клиническую значимость. CYP3A4-опосредованный (окислительный) метаболизм канаглифлозина в организме человека минимален (приблизительно 7 %).

Выведение

После приема однократной дозы ^{14}C -канаглифлозина перорально здоровыми добровольцами 41,5 %, 7,0 % и 3,2 % введенной радиоактивной дозы обнаруживалось в кале в виде канаглифлозина, гидроксилированного метаболита и О-глюкуронидного метаболита соответственно. Кишечно-печеночная рециркуляция канаглифлозина была незначительна.

Приблизительно 33 % введенной радиоактивной дозы было обнаружено в моче, в основном в виде О-глюкуронидных метаболитов (30,5 %). Менее 1 % дозы выводится в виде неизмененного канаглифлозина почками. Почечный клиренс при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг варьировал от 1,30 до 1,55 мл/мин.

Канаглифлозин относится к препаратам с низким клиренсом, средний системный клиренс составляет примерно 192 мл/мин у здоровых людей после внутривенного введения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

$C_{\max}$ канаглифлозина умеренно увеличивалась на 13 %, 29 % и 29 % у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно, но не у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению со здоровыми добровольцами, сывороточный показатель AUC канаглифлозина увеличивался примерно на 17 %, 63 % и 50 % у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности, соответственно, но был одинаков у здоровых добровольцев и пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Выведение канаглифлозина посредством диализа было минимальным.

Пациенты с нарушением функции печени

После применения канаглифлозина в дозе 300 мг однократно по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) показатели $C_{\max}$ и AUC_{∞} повышались на 7 % и 10 % соответственно, и снижались на 4 % и повышались на 11 % соответственно, у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью). Эти различия не расцениваются как клинически значимые. Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется. Клинический опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствует, поэтому противопоказано применение канаглифлозина у данной группы пациентов.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику канаглифлозина.

Дети (< 18 лет)

В ходе педиатрического клинического исследования I фазы были изучены фармакокинетика и фармакодинамика канаглифлозина у детей и подростков в возрасте ≥ 10 и < 18 лет с СД2, которые получали стабильную дозу метформина. Наблюдаемые фармакокинетические и

фармакодинамические ответы соответствовали таковым у взрослых пациентов. Эффективность и безопасность препарата Инвокана® в педиатрической популяции определены не были.

Другие группы пациентов

Коррекции дозы с учетом пола, расы/этнической принадлежности или индекса массы тела не требуется. Эти характеристики не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетику канаглифлозина, согласно результатам фармакокинетического популяционного анализа.

Показания к применению

- сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве:
 - монотерапии;
 - в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин;
- сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта);
- для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией с альбуминурией >300 мг/сутки.

Противопоказания

- гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата;
- сахарный диабет 1 типа (СД1);
- диабетический кетоацидоз (ДКА);
- у пациентов, находящихся на диализе;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

- хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- при ДКА в анамнезе;
- у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний);
- у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет);
- у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики;
- при артериальной гипотензии в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследований применения канаглифлозина у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность канаглифлозина. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности.

Период грудного вскармливания

В исследованиях на животных было показано, что канаглифлозин и его метаболиты проникают в молоко лактирующих крыс. Так как неизвестно, проникает ли канаглифлозин или его метаболиты в грудное молоко человека, нельзя исключить риск для ребенка, в связи с чем, прием канаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказан.

Способ применения и дозы

При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию (например, производными сульфонилмочевины), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность применения более низких доз вышеуказанных препаратов.

Рекомендации по дозированию на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) представлены в Таблице 1, а также в подразделе «Применение препарата в особых клинических группах пациентов» для пациентов с почечной недостаточностью.

Таблица 1: Рекомендованная доза

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендованная доза
рСКФ ≥ 60	100 мг 1 раз в сутки перорально до первого за сутки приема пищи. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз в сутки.
рСКФ от 45 до < 60	100 мг 1 раз в сутки.
рСКФ от 30 до $< 45^{*,\dagger}$	
На диализе	Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

* с альбуминурией > 300 мг/сутки.

† терапия препаратом Инвокана® в дозе 100 мг может быть продолжена у пациентов до начала диализа или трансплантации почки.

Следует соблюдать осторожность при увеличении дозы канаглифлозина у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или других пациентов, для которых начальный индуцированный канаглифлозином диурез повышает риск нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема. У пациентов с достоверными признаками гиповолемии рекомендуется корректировка данного состояния до начала лечения канаглифлозином.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее; однако не следует принимать двойную дозу в течение одного дня.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у детей и подростков не изучались.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста следует учитывать риск гиповолемии и нарушения функции почек.

У пациентов с почечной недостаточностью

Нет достаточного количества данных, которые позволили бы дать рекомендации по дозированию при начале терапии у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией более 300 мг/сутки или у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией 300 мг/сутки или меньше. У пациентов, у которых терапия уже была начата и у которых были достигнуты критерии рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией более 300 мг/сутки, терапия может быть продолжена в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с лёгким или умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Применение канаглифлозина не изучено у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени и не рекомендовано в этой популяции.

Способ применения

Внутрь. Препарат Инвокана® принимают перед первым за сутки приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Побочное действие

Данные о нежелательных реакциях (НР), наблюдавшихся в ходе клинических исследований (включая монотерапию и дополнение к терапии метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, а также метформином и пиоглитазоном) канаглифлозина с частотой $\geq 2\%$, систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Редко: гангрена Фурнье (некротический фасциит промежности)³.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактические реакции³.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: гипогликемия при применении канаглифлозина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины***.

Нечасто: обезвоживание*.

Редко: диабетический кетоацидоз**.³

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: постуральное головокружение*, обморок*.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: гипотензия*, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: запор, жажда¹, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани:

Нечасто: сыпь², крапивница.

Редко: ангионевротический отек³.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: перелом костей^{***}.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: полиурия или поллакиурия⁴, инфекция мочевых путей^{***} (пиелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде).

Нечасто: почечная недостаточность³ (в основном в отношении снижения объема циркулирующей крови).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

Очень часто: вульвовагинальный кандидоз^{**},⁵.

Часто: баланит, баланопостит^{**},⁶.

Лабораторные показатели:

Часто: дислипидемия, повышение гематокрита^{**}.

Нечасто: повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации калия в крови^{**}, повышение концентрации фосфата в крови.

Хирургические и медицинские процедуры:

Нечасто: ампутация нижних конечностей (главным образом пальцев и средней части стопы), особенно у пациентов с высоким риском заболеваний сердца^{**}.

* Связаны со снижением объема циркулирующей крови, см. раздел «Особые указания» и подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже

** См. раздел «Особые указания» и подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже

*** См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже

¹ Категория «жажда» включает в себя термин «жажда» и «полидипсия».

² Категория «сыпь» включает в себя термины «сыпь эритематозная», «сыпь генерализованная», «сыпь макулярная», «сыпь макулопапулезная», «сыпь папулезная», «зудящая сыпь», «сыпь пустулезная», «сыпь везикулярная».

³ На основе данных фаз 3 и 4 клинических исследований, включая программы CANVAS и CREDENCE.

⁴ Категория «полиурия или поллакиурия» включает в себя термины «полиурия», «поллакиурия», «императивные позывы к мочеиспусканию», «никтурия» и «увеличение объема выделяемой мочи».

⁵ Категория «вульвовагинальный кандидоз» включает в себя термины «вульвовагинальный кандидоз», «вульвовагинальные грибковые инфекции», «вульвовагинит», «вульвит» и «генитальные грибковые инфекции».

⁶ Категория «баланит или баланопостит» включает в себя термины «баланит», «баланопостит», «кандидозный баланит» и «генитальные грибковые инфекции».

Описание отдельных нежелательных реакций

Ампутация нижней конечности

У пациентов с СД2 и с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или по крайней

мере 2 факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении препарата Инвокана® наблюдалось примерно двукратное увеличение риска ампутации нижней конечности (0,63 против 0,34 явлений на 100 пациенто-лет). Вне зависимости от лечения препаратом Инвокана® или плацебо риск ампутации был выше у пациентов с наличием в анамнезе ампутации, заболевания периферических сосудов и нейропатии. Между группами препарата Инвокана® 100 мг и плацебо в исследовании CREDENCE, представлявшем собой долгосрочное исследование нефрологических исходов у 4397 пациентов с СД2 и хронической болезнью почек, различий с точки зрения риска ампутаций нижних конечностей зарегистрировано не было (1,2 и 1,1 события на 100 пациенто-лет соответственно; отношение рисков: 1,11; 95 % ДИ: 0,79, 1,56). Среди пациентов, которым была проведена ампутация, самыми частыми локализациями в обеих группах лечения (71 %) были пальцы и средний отдел стопы. Множественные ампутации (некоторые затрагивали обе нижние конечности) наблюдались редко и с одинаковой частотой в обеих группах лечения. Самые распространенные медицинские явления, при которых требовалась ампутация, в обеих группах лечения были представлены инфекциями нижней конечности, язвами на фоне диабетической стопы, заболеваниями периферических артерий и гангреной (см. «Особые указания»).

Нежелательные реакции, связанные с уменьшением внутрисосудистого объема

Частота всех НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия, обезвоживание и обмороки), была 1,2 % при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, 1,3 % при применении канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,1 % при применении плацебо. Частота НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема, при применении препарата Инвокана® была сравнима с таковыми при применении препаратов сравнения в двух активно-контролируемых исследованиях.

По результатам обобщенного анализа, у пациентов, получавших «петлевые» диуретики, пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) и пациентов в возрасте ≥ 75 лет отмечалась более высокая частота этих НР. При проведении исследования в отношении сердечно-сосудистых рисков, частота отмены препарата в связи с возникновением НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема, и частота таких серьезных НР при применении канаглифлозина не увеличивалась.

Гипогликемия при применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию

Частота гипогликемии была низкой (< 6 %) у пациентов, получавших канаглифлозин в качестве монотерапии или в качестве дополнения к терапии гипогликемическими средствами,

не вызывающими гипогликемию. При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или производными сульфонилмочевины о развитии гипогликемии сообщалось чаще. Это согласуется с ожидаемым увеличением частоты гипогликемии в случаях, когда препарат, применение которого не сопровождается развитием данного состояния, добавляют к инсулину или препаратам, усиливающим его секрецию (например, производным сульфонилмочевины).

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

На основании спонтанных сообщений о нежелательных явлениях гангрена Фурнье была идентифицирована как нежелательная реакция класса ингибиторов SGLT2. Эти явления ранее не были идентифицированы как нежелательная реакция, поскольку гангрена Фурнье была диагностирована у слишком малого числа пациентов в программе III и IV фазы клинических разработок канаглифлозина, включая программы CANVAS и CREDENCE (частота в группах канаглифлозина и препарата сравнения была $<0,1\%$). Все 4 случая гангрены Фурнье (2 участника из группы канаглифлозина и 2 – из группы препарата сравнения) в программе III и IV фазы клинических разработок канаглифлозина были серьезными.

Грибковые инфекции половых органов

Кандидозный вульвовагинит (включая вульвовагинит и вульвовагинальную грибковую инфекцию) отмечался у 10,4 %, 11,4 % и 3,2 % женщин, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо. Большинство сообщений о кандидозном вульвовагините касалось первых четырех месяцев после начала лечения канаглифлозином. Среди пациенток, получавших лечение канаглифлозином, у 2,3 % отмечалось более одного эпизода инфекции. 0,7 % всех пациенток прекратили прием канаглифлозина в связи с кандидозным вульвовагинитом.

Кандидозный баланит или баланопостит отмечались у 4,2 %, 3,7 % и 0,6 % мужчин, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо. Среди пациентов, получавших лечение канаглифлозином, у 0,9 % отмечалось более одного эпизода инфекции. 0,5 % всех пациентов прекратили прием канаглифлозина в связи с кандидозным баланитом или баланопоститом.

Частота возникновения фимоза составила 0,56 явлений на 100 пациенто-лет среди пациентов, которым не производилось обрезания. По данным этого анализа частота обрезания пациентов мужского пола, получавших канаглифлозин, составила 0,38 явлений на 100 пациенто-лет применения.

Инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей отмечались у 5,9 %, 4,3 % и 4,0 % пациентов, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо. Большинство инфекций были легкой или

средней степени тяжести, частота серьезных НР не повышалась. Пациенты отвечали на стандартное лечение и продолжали получать терапию канаглифлозином. Частота повторяющихся инфекций не возрастала при применении канаглифлозина.

Переломы костей

Частота переломов костей, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,18 и 1,08 явлений на 100 пациенто-лет наблюдения для препарата Инвокана® и плацебо соответственно.

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у 4397 пациентов с СД2 и хронической болезнью почек частота всех подтвержденных в ходе экспертной оценки переломов костей составила 1,18 и 1,21 явления на 100 пациенто-лет наблюдения в группах препарата Инвокана® 100 мг и плацебо соответственно.

Не было выявлено нежелательного влияния канаглифлозина на минеральную плотность костей после 104 недель лечения.

Изменения лабораторных показателей

Повышение концентрации сывороточного калия

Среднее изменение концентрации сывороточного калия от исходного значения составило 0,5 %, 1,0 % и 0,6 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Случаи повышения концентрации калия в сыворотке ($> 5,4$ мЭкв/л и на 15 % выше исходной концентрации) отмечались у 4,4 % пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, у 7,0 % пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 300 мг, и у 4,8 % пациентов, получавших плацебо. В целом повышение концентрации калия было легким ($< 6,5$ мЭкв/л), преходящим и не требовало специального лечения.

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек в группе препарата Инвокана® 100 мг по сравнению с группой плацебо различий в повышении концентрации калия в плазме, повышения частоты гиперкалиемии и абсолютного ($> 6,5$ мЭкв/л) или относительного (выше верхней границы нормы и более чем на 15 % от исходного уровня) повышения концентрации калия в плазме выявлено не было.

Повышение концентрации креатинина и азота мочевины сыворотки

Среднее изменение концентрации креатинина, сопровождавшееся снижением СКФ, от исходного значения составило 2,8 %, 4,0 % и 1,5 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Среднее изменение концентрации азота мочевины от исходного значения составило 17,1 %, 18,0 % и 2,7 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Данные изменения обычно наблюдались в течение 6 недель с момента инициации терапии. Впоследствии концентрация

креатинина постепенно снижалась до исходного значения, а концентрация азота мочевины оставалась стабильной.

Доля пациентов с более значительным снижением СКФ ($> 30\%$) по сравнению с исходным уровнем, отмечавшимся на любом этапе лечения, составила $2,0\%$ при применении канаглифлозина в дозе 100 мг , $4,1\%$ при применении препарата в дозе 300 мг и $2,1\%$ при применении плацебо. Эти снижения СКФ часто были преходящими, при этом к концу исследования подобное снижение СКФ отмечалось у меньшего количества пациентов: $0,7\%$ при применении канаглифлозина в дозе 100 мг , $1,4\%$ при применении препарата в дозе 300 мг и $0,5\%$ при применении плацебо.

После прекращения приема канаглифлозина эти изменения лабораторных показателей претерпевали положительную динамику или возвращались к исходному уровню.

В ходе длительных исследований сердечно-сосудистых исходов у пациентов, получавших препарат Инвокана[®], отмечено начальное снижение среднего значения рСКФ с последующим постепенным повышением за время исследований (до 6,5 года). У пациентов, которые получали плацебо, было отмечено прогрессивное снижение рСКФ. После прекращения лечения происходил возврат рСКФ к прежнему значению, что свидетельствует в пользу того, что относительно быстрые изменения гемодинамики при терапии препаратом Инвокана[®] могут играть роль в изменении почечной функции. Кроме того, при лечении препаратом Инвокана[®] было отмечено замедление прогрессирования альбуминурии, одного из маркеров поражения почек.

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек частота нефрологических нежелательных явлений была ниже в группе канаглифлозина 100 мг по сравнению с группой плацебо ($5,71$ и $7,91$ на 100 пациенто-лет в группах препарата Инвокана[®] 100 мг и плацебо соответственно). У пациентов, получавших плацебо, наблюдалось прогрессирующее снижение рСКФ, в то время как в группе препарата Инвокана[®] 100 мг сначала наблюдалось снижение средней рСКФ, однако в дальнейшем скорость снижения постепенно уменьшилась (на протяжении периода до 3,5 года). В конце лечения среднее значение рСКФ в группе плацебо было на $1,61\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ниже, чем в группе препарата Инвокана[®] 100 мг .

Изменение концентрации холестерина

Средние изменения ЛПНП от исходной концентрации по сравнению с плацебо составили $0,11\text{ ммоль/л}$ ($4,5\%$) и $0,21\text{ ммоль/л}$ ($8,0\%$) при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг соответственно. Наблюдалось меньшее увеличение концентрации общего холестерина от исходного значения по сравнению с плацебо - $2,5\%$ и $4,3\%$ при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг , соответственно. Увеличение ЛПВП от исходной концентрации по

сравнению с плацебо составило 5,4 % и 6,3 % при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно. Увеличение концентрации холестерина, не связанного с ЛПВП, от исходного значения по сравнению с плацебо составило 0,05 ммоль/л (1,5 %) и 0,13 ммоль/л (3,6 %) при применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно. Отношение ЛПНП/ЛПВП не изменялось при применении препарата Инвокана® по сравнению с плацебо. Концентрация аполипопротеина В, число частиц ЛПНП и концентрация холестерина, не связанного с ЛПВП, повышались в меньшей степени по сравнению с изменениями концентрации ЛПНП.

Повышение концентрации гемоглобина

Средние изменения концентрации гемоглобина от исходного значения составили 4,7 г/л (3,5 %), 5,1 г/л (3,8 %) и – 1,8 г/л (- 1,1 %) при применении канаглифлозина в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Наблюдалось сопоставимое небольшое повышение среднего процентного изменения количества эритроцитов и гематокрита от исходного уровня. В конце лечения у 4,0 %, 2,7 % и 0,8 % пациентов, получавших лечение препаратом Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно, концентрация гемоглобина была выше верхней границы нормы.

Повышение концентрации сывороточного фосфата

При применении препарата Инвокана® наблюдалось дозозависимое повышение концентрации сывороточного фосфата. В 4-х клинических исследованиях средние изменения концентрации сывороточного фосфата составили 3,6 %, 5,1 % и 1,5 % при применении канаглифлозина в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Случаи повышения концентрации сывороточного фосфата более 25 % от исходного значения наблюдались у 0,6 %, 1,6 % и 1,3 % пациентов, получавших лечение препаратом Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно.

Снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты

При применении канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг наблюдалось умеренное снижение средней концентрации мочевой кислоты от исходного уровня (-10,1 % и -10,6 %, соответственно) по сравнению с плацебо, при применении которого наблюдалось небольшое повышение средней концентрации от исходной (1,9 %). Снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты в группах канаглифлозина было максимальным или близким к максимальному на 6 неделе и сохранялось на протяжении терапии. Отмечалось преходящее повышение концентрации мочевой кислоты в моче. По результатам объединенного анализа применения канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг было показано, что частота случаев нефролитиаза не была повышена.

Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы

Не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска при применении канаглифлозина по сравнению с группой плацебо.

Нежелательные реакции в особых группах пациентовПожилые пациенты (> 65 лет)

В объединенном анализе 13 плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем профиль безопасности канаглифлозина у больных пожилого возраста в целом соответствует таковому для молодых пациентов. У пациентов старше 75 лет наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, связанных со снижением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия), - 5,27 %, 6,08 % и 2,41 % явлений на 100 пациенто-лет применения препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Отмечалось снижение СКФ на 3,4, 4,7 и 4,15 мл/мин/1,73 м² при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Среднее исходное значение СКФ составило 62,5, 64,7 и 63,5 мл/мин/1,73 м² для канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и контрольной группы соответственно.

Пациенты с СД2 и рСКФ от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 45 до < 60 мл/мин], получавшие лечение для контроля гипергликемии

При анализе пациентов с исходным значением рСКФ от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² КК от 45 до < 60 мл/мин) частота НР, связанных со снижением внутрисосудистого объема, составила 4,61 при лечении препаратом Инвокана® 100 мг и 4,37 при лечении препаратом Инвокана® 300 мг в сравнении с 3 явлениями на 100 пациенто-лет применения при лечении плацебо (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Было отмечено повышение концентрации креатинина в сыворотке на 5,92 и 6,98 мкмоль/л при лечении препаратом Инвокана® 100 мг и 300 мг соответственно по сравнению с 7,03 мкмоль/л при лечении плацебо. Было отмечено повышение концентрации мочевины на 0,92 и 0,77 ммоль/л при лечении препаратом Инвокана® 100 мг и 300 мг соответственно по сравнению с 0,57 ммоль/л при лечении плацебо. Частота снижения рСКФ (более 30 %) в любой момент времени в ходе лечения составила 5,17, 6,62 и 5,82 явлений на 100 пациенто-лет применения при лечении препаратом Инвокана® 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Для последнего значения после исходного, частота такого снижения на 100 пациенто-лет составила 2,52 явления при лечении препаратом Инвокана® 100 мг, 1,91 при лечении препаратом Инвокана® 300 мг и 3,2 при лечении плацебо (см. «Особые указания»).

Частота повышения концентрации калия в сыворотке (более 5,4 мЭкв/л и на 15 % выше исходного) на 100 пациенто-лет применения составила 4,11 явления при лечении препаратом Инвокана® 100 мг, 4,33 при лечении препаратом Инвокана® 300 мг и 3,8 при лечении плацебо. Редко наблюдались более тяжелые повышения у пациентов с умеренным нарушением функции почек, у которых были изначально повышенные концентрации калия, и/или которые получали несколько препаратов, снижающих экскрецию калия, таких как калийсберегающие диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В целом, эти случаи повышения были транзиторными и не требовали специфического лечения.

Изменения концентрации фосфатов в сыворотке составили 0 и 0,02 ммоль/л при лечении препаратом Инвокана® 100 мг и при лечении препаратом Инвокана® 300 мг соответственно в сравнении с 0 ммоль/л при лечении плацебо. Частота повышения концентрации фосфатов (более 1,65 ммоль/л и на 25 % от исходного) на 100 пациенто-лет применения составила 0,93 явления при лечении препаратом Инвокана® 100 мг, 1,15 при лечении препаратом Инвокана® 300 мг и 0,71 при лечении плацебо. В целом, эти случаи повышения были транзиторными и не требовали специфического лечения.

Пациенты с СД2 и рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 30 до < 60 мл/мин], получавшие лечение по поводу хронической болезни почек

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов в субпопуляции пациентов с рСКФ до начала лечения от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 45 до < 60 мл/мин], частота нежелательных реакций, связанных со снижением внутрисосудистого объема, была схожей: 2,3 и 2,6 явления на 100 пациенто-лет в группах препарата Инвокана® 100 мг и плацебо соответственно. В том же исследовании у пациентов с рСКФ от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 30 до < 45 мл/мин] частота была выше в группе препарата Инвокана® 100 мг по сравнению с группой плацебо (4,9 и 2,6 явления на 100 пациенто-лет соответственно).

Дисбаланса по отклонению концентрации фосфатов между группами лечения как в целом, так и по категориям, установленным на основании рСКФ (от 45 до < 60 или от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 45 до < 60 или от 30 до < 45 мл/мин]) обнаружено не было.

Передозировка

Симптомы

Однократные дозы канаглифлозина, достигавшие 1600 мг у здоровых лиц и 300 мг два раза в день в течение 12 недель у пациентов с СД2, как правило, хорошо переносились.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия, например, удалить не всосавшееся вещество из желудочно-кишечного тракта, проводить клиническое наблюдение и проводить поддерживающее лечение с учетом клинического состояния пациента. Канаглифлозин практически не выводился при проведении 4-часового диализа. Не ожидается, что канаглифлозин будет выводиться посредством перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

Канаглифлозин может усиливать эффект диуретиков и повышать риск обезвоживания и гипотензии.

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, могут вызывать гипогликемию. Поэтому в случае использования в комбинации с канаглифлозином могут потребоваться более низкие дозы инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина, чтобы снизить риск гипогликемии.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на канаглифлозин

Метаболизм канаглифлозина происходит, главным образом, путем глюкуронирования посредством УДФ-глюкуронозилтрансфераз UGT1A9 и UGT2B4. Канаглифлозин транспортируется Р-гликопротеином (P-gp) и белком резистентности рака молочной железы (BCRP).

Индукторы ферментов (такие как: растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, рифампицин, барбитураты, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, эфавиренз) могут приводить к снижению экспозиции канаглифлозина. После одновременного применения канаглифлозина и рифампицина (индуктор различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты) наблюдалось снижение AUC канаглифлозина на 51 % и C_{max} на 28 %. Такое снижение системной экспозиции может снизить эффективность.

Если необходимо применять индуктор ферментов UGT одновременно с канаглифлозином, рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови с целью оценки ответа на канаглифлозин. Следует рассмотреть возможность повышения дозы до 300 мг 1 раз в сутки, если пациенты переносят лечение канаглифлозином в дозе 100 мг 1 раз в сутки, имеют СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или КК ≥ 60 мл/мин и требуют дополнительного контроля концентрации

глюкозы в крови. У пациентов с СКФ от 45 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м² или КК от 45 мл/мин до < 60 мл/мин, принимающих канаглифлозин в дозе 100 мг, получающих одновременно индуктор UGT и требующих дополнительного контроля концентрации глюкозы в крови, можно рассмотреть возможность применения других антигипергликемических средств.

Колестирамин потенциально может снижать системную экспозицию канаглифлозина. Принимать канаглифлозин следует не менее чем за 1 ч до или через 4 - 6 ч после приема секвестранта желчных кислот с целью минимизации возможного влияния на абсорбцию.

Исследования взаимодействий свидетельствуют о том, что метформин, гидрохлоротиазид, оральные контрацептивы (этинилэстрадиол и левоноргестрел), циклоспорин и/или пробенецид не влияют на фармакокинетику канаглифлозина.

Влияние канаглифлозина на другие лекарственные препараты

Дигоксин

Комбинация канаглифлозина в дозе 300 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней с однократным применением дигоксина в дозе 0,5 мг и последующим приемом по 0,25 мг в сутки в течение 6 дней привела к повышению на 20 % AUC и на 36 % C_{max} дигоксина, вероятно, вследствие ингибирования P-gp. Было обнаружено, что канаглифлозин ингибирует P-gp *in vitro*. За пациентами, принимающими дигоксин или другие сердечные гликозиды (например, дигитоксин) следует осуществлять соответствующее наблюдение.

Дабигатран

Влияние одновременного применения канаглифлозина (слабый ингибитор P-gp) на дабигатрана этексилат (субстрат P-gp) не изучали. Поскольку концентрации дабигатрана могут возрастать в присутствии канаглифлозина, при применении дабигатрана в комбинации с канаглифлозином требуется мониторинг пациентов на предмет признаков кровотечения или анемии.

Симвастатин

Комбинация канаглифлозина в дозе 300 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней с однократным приемом симвастатина (субстрата CYP3A4) в дозе 40 мг приводила к возрастанию на 12 % AUC и на 9 % C_{max} симвастатина и возрастанию на 18 % AUC и на 26 % C_{max} кислоты симвастатина. Это возрастание экспозиции симвастатина и его активного метаболита не считается клинически значимым.

Ингибирование BCRP канаглифлозином на уровне кишечника нельзя исключить, поэтому может иметь место повышение экспозиции лекарственных препаратов, транспортируемых BCRP, например, некоторых статинов типа розувастатина и некоторых противораковых препаратов.

В исследованиях взаимодействий канаглифлозин в равновесном состоянии не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, оральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глибенкламида, парацетамола, гидрохлоротиазида или варфарина.

Влияние лекарственного препарата на результаты лабораторных исследований

Количественное определение 1,5-AG

Повышение концентрации глюкозы в моче при приеме препарата Инвокана® может приводить к занижению уровней 1,5-ангидроглюцитолола (1,5-AG) и делает анализ 1,5-AG ненадежным методом при оценке контроля концентрации глюкозы. Поэтому определение 1,5-AG не следует использовать при оценке гликемического контроля у пациентов, получающих канаглифлозин. Более подробную информацию можно получить, обратившись к конкретному производителю материалов для определения 1,5-AG.

Особые указания

Общие

Имеются ограниченные данные о применении препарата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, поэтому противопоказано его применение у данной категории пациентов.

Противопоказано применение канаглифлозина при ДКА.

Препарат Инвокана® не следует применять в целях снижения гликемии у пациентов с СД2 и рСКФ от < 45 мл/мин/1,73 м².

Почечная недостаточность

Эффективность канаглифлозина зависит от функции почек, эффективность снижается у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и практически отсутствует у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или КК < 60 мл/мин отмечена более высокая частота НР, связанных со снижением объема циркулирующей крови (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотензия), в особенности при дозе 300 мг. Кроме того, у таких пациентов чаще отмечается повышение концентрации калия в крови и наблюдается более значительное возрастание концентрации креатинина в плазме крови и азота мочевины в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Поэтому у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или КК < 60 мл/мин доза канаглифлозина не должна превышать 100 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Рекомендуется следующий мониторинг функции почек:

- перед началом лечения канаглифлозином и впоследствии не реже чем 1 раз в год (см.

разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»),

- перед началом одновременного применения с лекарственными препаратами, которые могут снизить функцию почек и впоследствии периодически.

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

Пациенты с ДКА в анамнезе исключались из клинических исследований. Следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. У многих пациентов были обнаружены условия, увеличивающие риск возникновения ДКА (например, инфекции, отмена инсулинотерапии). В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о редких случаях ДКА, в том числе об угрожающих жизни состояниях и летальных исходах, у пациентов с СД2, получавших терапию SGLT2, в том числе канаглифлозином.

Безопасность и эффективность канаглифлозина у пациентов с СД1 не установлены, и канаглифлозин не следует использовать у пациентов с СД1. Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что ДКА чаще развивается у пациентов с СД1, получающих ингибиторы SGLT2.

Случаи ДКА, возникавшие у пациентов с концентрацией глюкозы в крови ниже 13,9 ммоль/л, были зарегистрированы и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Следует провести анализ мочи на кетоновые тела при возникновении симптомов метаболического ацидоза, таких как затрудненное дыхание, тошнота, рвота, боль в области живота, спутанное состояние, фруктовый запах изо рта, необычная усталость и сонливость.

При развитии ДКА у пациентов с СД2 применение препарата Инвокана® следует немедленно прекратить.

У пациентов с СД2, госпитализированных для проведения обширных хирургических вмешательств или в случае тяжелых острых заболеваний терапию препаратом Инвокана® следует временно прекратить. Таким пациентам необходим мониторинг с целью выявления ДКА. Терапия препаратом Инвокана® может быть возобновлена после стабилизации состояния пациента.

Ампутация нижних конечностей

В ходе длительных клинических исследований препарата Инвокана® у пациентов с СД2 с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или по крайней мере 2 факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при лечении препаратом Инвокана® было отмечено повышение риска ампутации нижних конечностей по сравнению с плацебо (0,63 и 0,34 явления на 100 пациенто-лет соответственно), что соответствовало примерно двукратному увеличению частоты ампутаций преимущественно за счет ампутаций пальцев стопы и

среднего отдела стопы (см. «Побочное действие»). В долгосрочном клиническом исследовании у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек у пациентов, получавших препарат Инвокана® 100 мг, отличий в риске ампутаций нижних конечностей по сравнению с пациентами из группы плацебо обнаружено не было. В связи с тем, что механизм не был определен, факторы риска ампутации (кроме общих факторов) неизвестны.

До начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. В качестве меры предосторожности следует рассмотреть необходимость тщательного наблюдения за пациентами с более высоким риском ампутации и консультирования пациента о важности рутинного профилактического ухода за нижними конечностями и поддержания адекватной гидратации. Следует рассмотреть отмену препарата Инвокана® у пациентов с явлениями, которые могут предшествовать ампутации, такими как кожная язва нижней конечности, инфекция, остеомиелит и гангрена.

Канцерогенность и мутагенность

Доклинические данные не демонстрируют конкретной опасности для человека, согласно результатам фармакологических исследований безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Фертильность

Влияние канаглифлозина на фертильность у человека не изучено. Влияния на фертильность в ходе исследований на животных не наблюдалось.

Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами

Было показано, что применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам (применение которых не сопровождается развитием гипогликемии), редко приводило к развитию гипогликемии. Известно, что инсулин и гипогликемические средства, усиливающие его секрецию (например, производные сульфонилмочевины), вызывают развитие гипогликемии. При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию (например, производными сульфонилмочевины), частота гипогликемии была выше, чем при применении плацебо.

Таким образом, чтобы уменьшить риск гипогликемии, рекомендуется снижение дозы инсулина или средств, усиливающих его секрецию.

Снижение внутрисосудистого объема

Канаглифлозин обладает мочегонным действием за счет увеличения выведения глюкозы почками, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. К пациентам, которые могут быть более восприимчивы к НР, связанным со снижением внутрисосудистого объема, относятся пациенты, получающие «петлевые» диуретики, пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести и пациенты в возрасте ≥ 75 лет.

В клинических исследованиях канаглифлозина увеличение частоты НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия или артериальная гипотензия), чаще наблюдалось в течение первых трех месяцев при применении канаглифлозина в дозе 300 мг. В течение первых шести недель лечения канаглифлозином отмечались случаи незначительного среднего повышения сывороточного креатинина и сопутствующего снижения расчетной СКФ вследствие снижения внутрисосудистого объема. У пациентов, предрасположенных к большему снижению внутрисосудистого объема, как указано выше, иногда отмечалось более значительное снижение СКФ ($> 30\%$), которое впоследствии разрешалось и нередко требовало перерывов в лечении канаглифлозином.

Пациенты должны сообщать о клинических симптомах снижения внутрисосудистого объема. Эти неблагоприятные реакции нечасто приводили к прекращению применения канаглифлозина и часто при продолжении приема канаглифлозина корректировались изменением схемы приема гипотензивных препаратов (в том числе, диуретиков). У пациентов со снижением внутрисосудистого объема следует обеспечить коррекцию данного состояния до начала лечения канаглифлозином. Перед назначением препарата Инвокана® необходимо оценить функцию почек. Рекомендуется проводить более частый контроль функции почек у пациентов с СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Следует с осторожностью применять канаглифлозин у пациентов, для которых снижение артериального давления, обусловленное приемом препарата, может представлять риск, например, у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов с $\text{рСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты, с артериальной гипотензией в анамнезе, у пациентов, принимающих петлевые диуретики, у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

Повышение гематокрита

На фоне применения канаглифлозина наблюдалось повышение гематокрита, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщения о некротическом фасциите промежности (ГФ), редкой, но серьезной и потенциально опасной для жизни некротической инфекции, требующей срочного хирургического вмешательства, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2, включая препарат Инвокана®. Случаи ГФ были зарегистрированы как у женщин, так и у мужчин. Серьезные последствия включали госпитализацию, многочисленные операции и смерть.

Пациентам, получающим препарат Инвокана®, при возникновении болезненности, эритемы, отека в области гениталий или промежности на фоне лихорадки или общего недомогания, следует провести оценку состояния на предмет некротического фасциита. В случае подозрения развития ГФ следует немедленно начать лечение антибиотиками широкого спектра действия и, при необходимости, провести хирургическое удаление некротизированных тканей. Применение препарата Инвокана® следует прекратить, в последующем необходимо тщательное наблюдение за концентрацией глюкозы в крови и назначение пациенту соответствующей альтернативной терапии для контроля гликемии.

Грибковые инфекции половых органов

В связи с механизмом ингибирования SGLT2 и повышением UGE в клинических исследованиях канаглифлозина отмечали развитие вульвовагинального кандидоза у женщин и баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). Повышенная вероятность развития инфекции отмечена у мужчин и женщин, имеющих в анамнезе генитальные микозы. Баланит или баланопостит наблюдались главным образом у необрезанных мужчин и в ряде случаев приводили к фимозу и/или обрезанию. Большая часть случаев микозов гениталий поддавались местному противогрибковому лечению, или по назначению медицинского работника, или при самостоятельном лечении при продолжении применения препарата Инвокана®.

Сердечная недостаточность

Опыт применения препарата при хронической сердечной недостаточности III функционального класса (по классификации NYHA) ограничен. Отсутствует опыт применения препарата при хронической сердечной недостаточности IV функционального класса (по классификации NYHA).

Лабораторный анализ мочи

Вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не было установлено, что канаглифлозин может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии НР.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 300 мг.

По 10 таблеток помещают в поливинилхлорид/алюминиевые блистеры.

1, 3, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Янссен Орто ЛЛС

Стейт Роуд 933, км 0,1, Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико (ПР), 00778, Соединенные Штаты

(США)

или

Янссен-Силаг С.п.А.

ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Первичная, вторичная упаковка и выпускающий контроль:

Янссен-Силаг С.п.А.

ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Эксперт по регистрации
лекарственных средств
ООО «Джонсон&Джонсон»



Федорова А.В.