

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инвокана®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 300 мг

Янссен Орто ЛЛС, Пуэрто-Рико (ПР), Соединенные Штаты (США)

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

МИНЗДРАВ РОССИИ

17 08 22

СОГЛАСОВАНО

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 17 08 22 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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;	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;

Старая редакция	Новая редакция
• 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.	• 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.
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	Способ применения и дозы <u>Дозировки</u> Рекомендованная начальная доза канаглифлозина составляет 100 мг раз в сутки. У пациентов, успешно переносящих дозу канаглифлозина в 100 мг раз в сутки и с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², либо клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин, нуждающихся в более строгом

Старая редакция		Новая редакция	
клубочковой фильтрации (рСКФ) представлены в Таблице 1, а также в подразделе «Применение препарата в особых клинических группах пациентов» для пациентов с почечной недостаточностью.		гликемическом контроле, доза может быть увеличена до 300 мг раз в сутки (см. раздел «Особые указания»). Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от рСКФ приведены в таблице 1.	
Таблица 1: Рекомендованная доза		Таблица 1: Рекомендации по коррекции доз ^a	
рСКФ (мл/мин/1,73 м²)	Рекомендованная доза	рСКФ (мл/мин/1,73 м2) или клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза канаглифлозина
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.	≥60	Начать с дозы в 100 мг. У пациентов, успешно переносящих дозу в 100 мг, которым требуется дополнительный гликемический контроль, дозу можно повысить до 300 мг.
рСКФ от 45 до < 60 рСКФ от 30 до < 45*,†	100 мг 1 раз в сутки.		
На диализе	Противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	От 30 до <60 ^b	Применять дозу 100 мг.
		<30 ^{b, c}	У пациентов, уже получающих препарат Инвокана – продолжить приём в дозе 100 мг ^d . Приём препарата Инвокана начинать не следует.

* 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

^a См. разделы «Особые указания», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

Старая редакция	Новая редакция
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.	^b Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. ^c С отношением альбумина к креатинину в моче >300 мг/г. ^d Продолжать приём вплоть до проведения диализа или трансплантации почки.
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	
<u>Дети и подростки до 18 лет</u>	
Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у детей и подростков не изучались.	
<u>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</u>	
У пациентов пожилого возраста следует учитывать риск гиповолемии и нарушения функции почек.	
<u>У пациентов с почечной недостаточностью</u>	
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	Следует соблюдать осторожность при повышении дозы у пациентов в возрасте ≥75 лет, у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или других пациентов, у которых начальный индуцированный канаглифлозином диурез повышает риск нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»). У пациентов с достоверными признаками гиповолемии рекомендуется корректировка данного состояния до начала лечения канаглифлозином (см. раздел «Особые указания»). При применении канаглифлозина в дополнение к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию (например, производными сульфонилмочевины), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность применения более низких доз вышеуказанных препаратов. (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Старая редакция	Новая редакция
которых были достигнуты критерии $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ с альбуминурией более 300 мг/сутки, терапия может быть продолжена в дозе 100 мг 1 раз в сутки. <u>У пациентов с печеночной недостаточностью</u> 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. <u>Способ применения</u> Внутрь. Препарат Инвокана® принимают перед первым за сутки приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.	<u>Особые популяции</u> <i>Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)</i> У пациентов пожилого возраста следует учитывать риск гиповолемии и нарушения функции почек (см. раздел «Особые указания»). <i>Нарушение функции почек</i> В лечении диабетической нефропатии при pСКФ от 30 до $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, в дополнение к стандартной терапии (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] или блокаторами ангиотензиновых рецепторов [БАР]) следует использовать дозу канаглифлозина в 100 мг раз в сутки (см. таблицу 1). Поскольку у пациентов с умеренным нарушением функции почек антигипергликемическая эффективность канаглифлозина снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, она отсутствует, в случае необходимости в достижении более глубокого контроля гликемии следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. Рекомендации по снижению доз в зависимости от значений pСКФ приведены в таблице 1. <i>Нарушение функции печени</i>

Старая редакция	Новая редакция
	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 (см. раздел «Фармакокинетика»). <i>Педиатрическая популяция</i> Безопасность и эффективность канаглифлозина у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. <u>Способ применения</u> Для приёма внутрь. Препарат Инвокана следует принимать внутрь раз в сутки, предпочтительно – до первого приёма пищи за соответствующий день. Таблетки следует глотать целиком. В случае пропуска дозы её следует принять как можно быстрее после того, как пациент вспомнит об этом; вместе с тем, не следует принимать в тот же день двойную дозу.
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)	Побочное действие <u>Обзор профиля безопасности</u> Безопасность канаглифлозина была оценена у 22645 пациентов с сахарным диабетом типа 2, включая 13278 пациентов, получавших канаглифлозин, и 9367 пациентов, получавших терапию сравнения в

Старая редакция	Новая редакция
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 ($< 1/10000$). <i>Инфекционные и паразитарные заболевания:</i> Редко: гангрена Фурнье (некротический фасциит промежности)³. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Редко: анафилактические реакции³. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: гипогликемия при применении канаглифлозина в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины***. Нечасто: обезвоживание*. Редко: диабетический кетоацидоз**.³ <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Нечасто: постуральное головокружение*, обморок*. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Нечасто: гипотензия*, ортостатическая гипотензия. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Часто: запор, жажда¹, тошнота. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани:</i>	15 двойных слепых контролируемых исследованиях III и IV фаз. Всего 10134 пациента получали лечение в двух целенаправленных сердечно-сосудистых исследованиях при средней длительности терапии в 149 недель (223 недели в исследовании CANVAS и 94 недели в исследовании CANVAS-R), и 8114 пациентов получали лечение в 12 двойных слепых контролируемых клинических исследованиях III и IV фаз, при средней длительности терапии в 49 недель. В отдельном исследовании для изучения нефрологических исходов всего 4397 пациентов с СД2 и диабетической нефропатией получали терапию, средняя длительность которой составила 115 недель. Предварительная оценка безопасности и переносимости была основана на анализе единого пула данных (n = 2313) четырёх 26-недельных плацебо-контролируемых клинических исследований (монотерапии и добавления к терапии метформином, метформином в комбинации с производными сульфонилмочевины, а также метформином и пиоглитазоном). Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями (НР) во время терапии были гипогликемия при применении препарата в комбинации с инсулином либо производным сульфонилмочевины, вульвовагинальный кандидоз, инфекции мочевыводящих путей, а

Старая редакция	Новая редакция
Нечасто: сыпь², крапивница. Редко: ангионевротический отек³. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Нечасто: перелом костей***. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> 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). <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:</i> Очень часто: вульвовагинальный кандидоз**.⁵ Часто: баланит, баланопостит**.⁶ <i>Лабораторные показатели:</i> 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. <i>Хирургические и медицинские процедуры:</i> Нечасто: ампутация нижних конечностей (главным образом пальцев и	также полиурия или поллакиурия (т.е. частые мочеиспускания). НР, приводившими к отмене терапии у $\geq 0,5\%$ от общего числа пациентов, получавших канаглифлозин в этих исследованиях, были вульвовагинальный кандидоз (0,7% пациенток женского пола), а также баланит или баланопостит (0,5% пациентов мужского пола). Для оценки наблюдавшихся НР были проведены дополнительные анализы безопасности (в том числе долгосрочных данных) на основании данных, полученных во всей программе клинических разработок канаглифлозина (как в плацебо-контролируемых, так и в исследованиях с активным контролем), с целью выявления НР (см. таблицу 2) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <u>Список нежелательных реакций в виде таблицы</u> НР, перечисленные в таблице 2, основанные на анализе единого пула данных плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем, описанных выше. НР, о которых было сообщено в ходе пострегистрационного применения канаглифлозина, также включены в эту таблицу. Перечисленные ниже НР классифицированы по частоте и системам органов. Категории частоты определяются согласно следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<$

Старая редакция	Новая редакция																
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».	1/100), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), с неизвестной частотой (нельзя определить на основании имеющихся данных). Таблица 2: Список нежелательных реакций (по MedDRA) в виде таблицы, основанный на плацебо-контролируемых и исследованиях с активным контролем^e, а также на основании опыта пострегистрационного применения <table border="1"> <thead> <tr> <th>Класс систем органов Частота</th><th>Нежелательные реакции</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Инфекции и паразитарные инвазии</td></tr> <tr> <td>очень часто</td><td>Вульвовагинальный кандидоз ^{b,j}</td></tr> <tr> <td>часто</td><td>Баланит или баланопостит^{b,k}, инфекции мочевыводящих путей^c (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения)</td></tr> <tr> <td>с неизвестной частотой</td><td>Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)^d</td></tr> <tr> <td colspan="2">Нарушения со стороны иммунной системы</td></tr> <tr> <td>редко</td><td>Анафилактическая реакция</td></tr> <tr> <td colspan="2">Нарушения со стороны метаболизма и питания</td></tr> </tbody> </table>	Класс систем органов Частота	Нежелательные реакции	Инфекции и паразитарные инвазии		очень часто	Вульвовагинальный кандидоз ^{b,j}	часто	Баланит или баланопостит ^{b,k} , инфекции мочевыводящих путей ^c (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения)	с неизвестной частотой	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^d	Нарушения со стороны иммунной системы		редко	Анафилактическая реакция	Нарушения со стороны метаболизма и питания	
Класс систем органов Частота	Нежелательные реакции																
Инфекции и паразитарные инвазии																	
очень часто	Вульвовагинальный кандидоз ^{b,j}																
часто	Баланит или баланопостит ^{b,k} , инфекции мочевыводящих путей ^c (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения)																
с неизвестной частотой	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^d																
Нарушения со стороны иммунной системы																	
редко	Анафилактическая реакция																
Нарушения со стороны метаболизма и питания																	

Старая редакция	Новая редакция	
⁵ Категория «вульвовагинальный кандидоз» включает в себя термины «вульвовагинальный кандидоз», «вульвовагинальные грибковые инфекции», «вульвовагинит», «вульвит» и «генитальные грибковые инфекции».	очень часто	Гипогликемия — при применении в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины ^c
⁶ Категория «баланит или баланопостит» включает в себя термины «баланит», «баланопостит», «кандидозный баланит» и «генитальные грибковые инфекции».	нечасто	Обезвоживание ^a
Описание отдельных нежелательных реакций	редко	Диабетический кетоацидоз ^b
<u>Ампутация нижней конечности</u>	Нарушения со стороны нервной системы	
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	нечасто	Постуральное головокружение ^a , обморок ^a
	Нарушения со стороны сосудов	
	нечасто	Гипотензия ^a , ортостатическая гипотензия ^a
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
	часто	Запор, жажда ^f , тошнота
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
	нечасто	Фоточувствительность, сыпь ^g , крапивница
	редко	Ангioneвротический отёк
	Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	
	нечасто	Перелом костей ^h
	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
	часто	Полниурия или поллакиурия ⁱ
	нечасто	Почечная недостаточность (в основном — на фоне снижения объёма циркулирующей

Старая редакция	Новая редакция	
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»). <u>Нежелательные реакции, связанные с уменьшением внутрисосудистого объема</u> 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		жидкости)
	Отклонения в результатах обследований	
	часто	Дислипидемия ¹ , повышение гематокрита ^{b,m}
	нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови ^{b,n} , повышение концентрации мочевины крови ^{b,o} , повышение концентрации калия в крови ^{b,p} , повышение концентрации фосфата в крови ^q
	Хирургические и иные медицинские процедуры	
	нечасто	Ампутации нижних конечностей (главным образом пальцев и средней части стопы), особенно у пациентов с высоким риском заболеваний сердца ^b
	^a Связано с уменьшением объема циркулирующей жидкости; см. раздел «Особые указания» и описание нежелательной реакции ниже. ^b См. раздел «Особые указания» и описание нежелательной	

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Гипогликемия при применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию</u> 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,	реакции ниже. ^c См. описание нежелательной реакции ниже. ^d См. раздел «Особые указания». ^e Профили данных безопасности, основанные на индивидуальных регистрационных исследованиях (включая исследования у пациентов с умеренным нарушением функции почек; у пожилых пациентов [в возрасте от ≥ 55 лет до ≤ 80 лет]; у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым и нефрологическим риском) в целом соответствуют нежелательным реакциям, указанным в данной таблице. ^f Термин «жажда» включает следующие термины: жажда, сухость во рту и полидипсия. ^g Термин «сыпь» включает следующие термины: эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, сыпь с зудом, пустулезная сыпь и везикулярная сыпь. ^h Связано с костными переломами; см. описание нежелательной реакции ниже. ⁱ Термины «полиурия» или «поллакиурия» включают следующие термины: полиурия, поллакиурия, частые

Старая редакция	Новая редакция
усиливающим его секрецию (например, производным сульфонилмочевины). <u>Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)</u> 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. <u>Грибковые инфекции половых органов</u> 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	мочеиспускания, никтурия, а также увеличение объема отделяемой мочи. ^j Термин «вульвовагинальный кандидоз» включает следующие термины: вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинальная грибковая инфекция, вульвовагинит, вагинальная инфекция, вульвит и грибковая генитальная инфекция. ^k Термины «баланит» или «баланопостит» включают следующие термины: баланит, баланопостит, кандидозный баланит, а также грибковая инфекция половых органов. ^l Средние проценты от исходных значений для сравнения канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг с плацебо, соответственно: 3,4% и 5,2% по сравнению с 0,9% для общего холестерина; 9,4% и 10,3% по сравнению с 4,0% для холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); 5,7% и 9,3% по сравнению с 1,3% для холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); 2,2% и 4,4% по сравнению с 0,7% холестерина не-ЛПВП; 2,4% и 0,0% по сравнению с 7,6% для триглицеридов. ^m Средние изменения от исходных значений для гематокрита составили 2,4% и 2,5% для канаглифлозина в дозах 100 мг и

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Инфекции мочевыводящих путей</u> 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	300 мг, соответственно, по сравнению с 0,0% для плацебо. ⁿ Средние процентные изменения от исходных значений для креатинина составили 2,8% и 4,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 1,5% для плацебо. ^o Средние процентные изменения от исходных значений для азота мочевины крови составили 17,1% и 18,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 2,7% для плацебо. ^p Средние процентные изменения от исходных значений для калия в крови составили 0,5% и 1,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 0,6% для плацебо. ^q Средние процентные изменения от исходных значений для фосфата в сыворотке составили 3,6% и 5,1% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 1,5% для плацебо. <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> <u>Диабетический кетонацидоз</u> В долгосрочном исследовании нефрологических исходов, проведенном у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и

Старая редакция	Новая редакция
при применении канаглифлозина. <u>Переломы костей</u> 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. <u>Изменения лабораторных показателей</u> <u>Повышение концентрации сывороточного калия</u> 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,	диабетической нефропатией частота случаев диабетического кетоацидоза (ДКА), подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 0,21 (0,5%, 12/2200) и 0,03 (0,1%, 2/2197) на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно; из 14 пациентов с ДКА у 8 (7 – на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг и 1 – на терапии плацебо) значения рСКФ до начала лечения составляли от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² (см. раздел «Особые указания»). <u>Ампутации нижних конечностей</u> У пациентов с СД2 и с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или по крайней мере 2 факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний терапия канаглифлозином сопровождалась повышением риска ампутаций нижних конечностей, что наблюдалось в объединённой программе CANVAS, состоявшей из исследований CANVAS и CANVAS-R – двух крупных длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, где проводилась оценка 10134 пациентов. Дисбаланс начал отмечаться уже на первых 26 неделях терапии. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами в исследованиях CANVAS и CANVAS-R составляла, соответственно, 5,7 и 2,1 года. Вне зависимости от того, какая терапия проводилась

Старая редакция	Новая редакция
получавших плацебо. В целом повышение концентрации калия было легким ($< 6,5$ мЭкв/л), проходящим 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. <u>Повышение концентрации креатинина и азота мочевины сыворотки</u> 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.	– канаглифлозином или плацебо – риск ампутаций был наиболее высок у пациентов с исходно имевшимся анамнезом ранее проведенных ампутаций, заболеваний периферических сосудов и нейропатией. Риск ампутации не зависел от дозы. Результаты объединённой программы CANVAS, относящиеся к ампутациям, изложены в таблице 3. В долгосрочном исследовании CREDENCE, где проводилась оценка нефрологических исходов у 4397 пациентов с СД2 и диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»), не отмечалось различий в риске ампутаций нижних конечностей при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, по сравнению с плацебо (1,2 и 1,1 события на 100 человеко-лет соответственно [отношение рисков: 1,11; 95% доверительный интервал: 0,79 – 1,56]). В других исследованиях применения канаглифлозина при сахарном диабете типа 2, где участвовала общая популяция пациентов с диабетом в количестве 8114 человек, не наблюдалось различий в риске ампутаций нижних конечностей, по сравнению с контрольной популяцией. Таблица 3: Интегрированный анализ ампутаций в

Старая редакция	Новая редакция		
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	исследованиях CANVAS И CANVAS-R		
		Плацебо N = 4344	Канаглифлозин N = 5790
	Общее число пациентов с соответствующими событиями, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
	Частота развития (на 100 человеко-лет)	0,34	0,63
	Отношение рисков (95% доверительный интервал) по сравнению с плацебо		1,97 (1,41 – 2,75)
	Малые ампутации, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
	Большие ампутации, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)
Примечание: частота основана на количестве пациентов, которым была проведена по крайней мере одна ампутация, а не на общем количестве случаев ампутаций. Наблюдение за пациентами рассчитывается с дня 1 до первой даты ампутации. У некоторых			

Старая редакция	Новая редакция
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 мл/мин/1,73 м² ниже, чем в группе препарата Инвокана® 100 мг. <u>Изменение концентрации холестерина</u> Средние изменения ЛПНП от исходной концентрации по сравнению с плацебо составили 0,11 ммоль/л (4,5 %) и 0,21 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	пациентов проводилось более одной ампутации. Процент малых и больших ампутаций основан на наиболее высоком уровне ампутаций для каждого пациента. * Пальцы и средний отдел стопы. † Голень, ниже и выше колена. Среди тех участников программы CANVAS, которым была проведена ампутация, наиболее частой локализацией в обеих терапевтических группах были пальцы и средний отдел стопы (71%) (см. таблицу 3). Множественные ампутации (в некоторых случаях – обеих нижних конечностей) наблюдались нечасто, а их доля в обеих терапевтических группах была схожей. 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»). <u>Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объёма циркулирующей жидкости</u> По результатам анализа единого пула данных четырёх 26-недельных плацебо-контролируемых исследований частота всех нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма

Старая редакция	Новая редакция
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.	циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии, обезвоживания и синкопальных эпизодов) составила 1,2% для канаглифлозина в дозе 100 мг, 1,3% для канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,1% для плацебо. Частота на терапии канаглифлозином в двух исследованиях с активным контролем была схожа с таковой на терапии препаратами сравнения.
<u>Повышение концентрации гемоглобина</u> 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	В одном из исследований, специально проводившихся для долгосрочной оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS), где пациенты были в целом старше и с более высокой частотой осложнений сахарного диабета, частота развития нежелательных реакций, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, составила 2,3 события на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг, 2,9 – для канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,9 – для плацебо. Для оценки факторов риска этих НР был проведен более крупный анализ единого пула данных (N = 12441) пациентов из 13 контролируемых исследований III и IV фаз, где изучались обе дозы канаглифлозина. По результатам этого анализа единого пула данных у пациентов, получающих петлевые диуретики, с исходными значениями рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м², а

Старая редакция	Новая редакция
выше верхней границы нормы. <u>Повышение концентрации сывороточного фосфата</u> 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. <u>Снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты</u> 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	также у пациентов в возрасте ≥ 75 лет в целом отмечалась более высокая частота этих НР. У пациентов, получающих петлевые диуретики, частота составила 5,0 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 5,7 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 4,1 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе. У пациентов с исходными значениями рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м² частота составила 5,2 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 5,4 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 3,1 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет частота составила 5,3 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 6,1 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 2,4 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией частота событий, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, составила 2,84 и 2,35 событий на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно. Отмечалось увеличение частоты по мере падения рСКФ. У пациентов со значением рСКФ от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² частота случаев

Старая редакция	Новая редакция
результатам объединенного анализа применения канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг было показано, что частота случаев нефролитиаза не была повышена.	уменьшением объема циркулирующей жидкости была выше в группе канаглифлозина (4,91 события на 100 человеко-лет), по сравнению с группой плацебо (2,60 события на 100 человеко-лет); вместе с тем, в подгруппах со значением рСКФ от ≥ 45 до < 60 и от 60 до < 90 мл/мин/1,73 м² разность по частоте между группами была схожей.
<u>Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы</u>	В отдельном исследовании, проводившемся для оценки сердечно-сосудистых исходов, а также в более крупном анализе единого пула данных, наряду с отдельным исследованием для оценки нефрологических исходов частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, а также серьезных нежелательных реакций, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, в группах канаглифлозина не повышалась.
<u>Нежелательные реакции в особых группах пациентов</u>	<u>Гипогликемия при применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию</u>
<u>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</u>	Частота развития гипогликемии была низка (составляя приблизительно 4%) во всех терапевтических группах, включая и плацебо, при применении препарата в виде монотерапии и в качестве добавления к метформину. При добавлении канаглифлозина к
Не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска при применении канаглифлозина по сравнению с группой плацебо. 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	

Старая редакция	Новая редакция
100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и контрольной группы соответственно. <u>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</u> 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	терапии инсулином гипогликемия наблюдалась у 49,3%, 48,2% и 36,8% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо, соответственно, а тяжёлая гипогликемия развивалась у 1,8%, 2,7% и 2,5% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо соответственно. При добавлении канаглифлозина к терапии производными сульфонилмочевины гипогликемия наблюдалась у 4,1%, 12,5% и 5,8% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <u>Грибковые инфекции половых органов</u> Вульвовагинальный кандидоз (включая вульвовагинит и вульвовагинальные грибковые инфекции) отмечались у 10,4% и 11,4% пациенток женского пола, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и канаглифлозин в дозе 300 мг, соответственно, по сравнению с 3,2% у пациенток женского пола, получавших плацебо. Большинство случаев вульвовагинального кандидоза развивались в течение первых 4 месяцев терапии канаглифлозином. Среди пациенток женского пола, получавших канаглифлозин, у 2,3% отмечалось более одного случая инфекции. Всего у 0,7% от общего

Старая редакция	Новая редакция
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	числа пациенток терапия канаглифлозином была отменена в связи с вульвовагинальным кандидозом (см. раздел «Особые указания»). В рамках программы CANVAS медиана длительности инфекции была выше в группе канаглифлозина, по сравнению с группой плацебо. Кандидозный баланит или баланопостит развивался у пациентов мужского пола с частотой 2,98 и 0,79 событий на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно. Среди пациентов женского пола, получавших канаглифлозин, у 2,4% было более одного случая инфекции. Частота случаев отмены канаглифлозина пациентами мужского пола в связи с кандидозным баланитом или баланопоститом составляла 0,37 события на 100 человеко-лет. Фимоз регистрировался с частотой 0,39 и 0,07 события на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно. Циркумцизия выполнялась с частотой 0,31 и 0,09 события на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно (см. раздел «Особые указания»). <u>Инфекции мочевыводящих путей</u> В клинических исследованиях инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались при приеме канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг (5,9% и 4,3% соответственно), по сравнению с 4,0% на терапии плацебо. Большинство инфекций были легкими или умеренными, а

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>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</u> 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	повышения частоты серьезных НР не наблюдалось. В этих исследованиях пациенты отвечали на стандартное лечение на фоне продолжающейся терапии канаглифлозином. Тем не менее, в ходе пострегистрационного применения у пациентов, получавших канаглифлозин, были документированы случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, которые часто приводили к приостановке лечения. <u>Костные переломы</u> В исследовании, проводимом для оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS) среди 4327 участников, получавших лечение, с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или с наличием по крайней мере двух факторов риска их развития частота любых костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,6, 1,8 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина по 100 мг, канаглифлозина по 300 мг и плацебо, соответственно, при этом дисбаланс по частоте переломов в основном приходился на первые 26 недель терапии. В двух других долгосрочных исследованиях, а также в исследованиях, проведенных в общей популяции пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
креатинина от 45 до <60 или от 30 до <45 мл/мин] обнаружено не было.	сахарным диабетом, не наблюдалось различий в риске переломов между группами терапии канаглифлозином, по сравнению с контрольными. В другом исследовании, проведенном для оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS-R) среди 5807 получавших лечение пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями либо по крайней мере двумя факторами риска их развития частота возникновения всех костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,1 и 1,3 события на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина и плацебо соответственно. В долгосрочном исследовании, проведенном для оценки нефрологических исходов, с участием 4397 получавших лечение пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией, частота возникновения всех костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,2 события на 100 человеко-лет наблюдения как в группе канаглифлозина по 100 мг, так и в группе плацебо. В других исследованиях канаглифлозина при СД 2, куда включалась общая популяция пациентов с сахарным диабетом в количестве 7729 человек, и где проводилась стандартизированная оценка костных переломов, частота возникновения костных переломов, подтвержденных при

стандартизированной оценке, составила 1,2 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группе канаглифлозина и в контрольной группе соответственно. После 104 недель терапии неблагоприятного влияния канаглифлозина на минеральную плотность костной ткани выявлено не было.

Особые популяции

Пожилые (в возрасте ≥ 65 лет)

По результатам анализа единого пула данных 13 плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем, профиль безопасности канаглифлозина у пожилых пациентов в целом соответствует таковому у более молодых пациентов. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет была выше частота НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости (таких как ортостатическое головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотензия), составившая 5,3, 6,1 и 2,4 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно. При применении канаглифлозина в дозе 100 мг и канаглифлозина в дозе 300 мг отмечались случаи снижения рСКФ (-3,4 и -4,7 мл/мин/1,73 м²), по сравнению с контрольной группой (-4,2 мл/мин/1,73 м²). Средние исходные значения рСКФ составили 62,5, 64,7 и 63,5 мл/мин/1,73 м² на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг, на терапии

	канаглифлозином в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <i>Нарушение функции почек у пациентов с недостаточным контролем СД 2</i> У пациентов с исходными значениями рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² была выше частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатических головокружений, ортостатической гипотензии, гипотензии), которая составила 5,3, 5,1 и 3,1 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина 300 мг и плацебо соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Общая частота случаев повышения уровней калия в сыворотке была выше у пациентов с умеренным нарушением функции почек, составив 4,9, 6,1 и 5,4 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и плацебо соответственно. В целом, случаи повышений были транзиторными и не требовали специфичного лечения. У пациентов с умеренным нарушением функции почек на обеих дозах канаглифлозина отмечались случаи повышения креатинина сыворотки на 9,2 мкмоль/л и азота мочевины крови примерно на 1,0
--	---

	ммоль/л. Частота более выраженных снижений рСКФ (>30%) на каком-либо этапе лечения составила 7,3, 8,1 и 6,5 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и плацебо соответственно. При использовании последних значений после исходных частота подобных снижений составила 3,3 у пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, 2,7 у пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 300 мг, и 3,7 события на 100 человеко-лет применения плацебо (см. раздел «Особые указания»). У пациентов, получавших канаглифлозин, вне зависимости от исходных значений рСКФ, отмечалось первоначальное снижение средних значений рСКФ. После этого значения рСКФ оставались стабильными или постепенно повышались на фоне продолжения терапии. Средние значения рСКФ возвращались к исходным после отмены терапии, что позволяет предполагать возможную роль гемодинамических изменений в этих изменениях функции почек. <i>Нарушение функции почек у пациентов с диабетической нефропатией при СД 2</i> В исследовании с долгосрочной оценкой нефрологических исходов, проведенном у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией, частота нефрологических событий была высокой в обеих группах,
--	---

но в группе канаглифлозина ниже (5,71 события на 100 человеко-лет) по сравнению с группой плацебо (7,91 события на 100 человеко-лет). Частота серьёзных и тяжёлых нефрологических событий была также ниже в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо. Частота нефрологических событий была ниже в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо, во всех трёх стратах рСКФ; наиболее высокая частота нефрологических событий отмечалась в страте со значениями рСКФ от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² (9,47 и 12,80 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина либо плацебо соответственно).

В исследовании с долгосрочной оценкой нефрологических исходов не наблюдалось различий в уровнях калия сыворотки, повышения частоты нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией, а также случаев абсолютного (>6,5 мЭкв/л) или относительного (> верхней границы нормы и с повышением от исходных значений на >15%) калия сыворотки между группами канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо.

В целом, между группами отсутствовал дисбаланс по случаям отклонений со стороны уровней фосфата, как всего, так и в какой-либо из категорий по рСКФ (от 45 до <60 либо от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² [клиренс креатинина от 45 до <60 либо от 30 до <45 мл/мин]).

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях</u> Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного средства. Это обеспечивает возможность непрерывного мониторинга отношения пользы / риска применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых НР с помощью национальной системы предоставления подобной отчётности.
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»).	Особые указания <u>Нарушение функции почек</u> Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина <60 мл/мин отмечалась более высокая частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии), в особенности – при применении дозы в 300 мг. Кроме того, у подобных пациентов отмечалась более высокая частота случаев повышения калия, наряду

Старая редакция	Новая редакция
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 <u>не должна превышать 100 мг 1 раз в сутки</u> (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	с повышением уровней креатинина сыворотки и азота мочевины крови (см. раздел «Побочное действие»). Таким образом, у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина < 60 мл/мин доза канаглифлозина <u>не должна превышать 100 мг раз в сутки</u> (см. раздел «Способ применения и дозы»). Вне зависимости от значений рСКФ до начала лечения, у пациентов, получающих канаглифлозин, отмечалось первоначальное снижение рСКФ, с последующим ослаблением с течением времени (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»). Рекомендован мониторинг нарушения функции почек, следующим образом: - До начала терапии канаглифлозином и по крайней мере раз в год после этого (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»). - До начала сопутствующей лекарственной терапии, которая может приводить к снижению функции почек и периодически после этого. Имеется опыт применения канаглифлозина для лечения диабетической нефропатии (рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) с

Старая редакция	Новая редакция
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.	альбинурией и без нее. Хотя лечение канаглифлозином было эффективно в обеих группах пациентов, большую пользу он может принести пациентам с альбинурией. <u>Применение у пациентов с высоким риском НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости</u> В связи со своим механизмом действия, канаглифлозин, повышая выделение глюкозы с мочой, способствует осмотическому диурезу, что может приводить к уменьшению объема внутрисосудистой жидкости и падению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). В контролируемых клинических исследованиях канаглифлозина повышение частоты нежелательных реакций, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии или гипотензии), было более распространено на дозе в 300 мг, чаще всего – в течение первых 3 месяцев (см. раздел «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность у тех пациентов, для которых вызываемое канаглифлозином падение артериального давления может представлять опасность, например, у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², у получающих антигипертензивную терапию с

Старая редакция	Новая редакция
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	гипотензией в анамнезе, у получающих диуретики, у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). В связи с уменьшением объема циркулирующей жидкости, как правило, в течение первых 6 недель от начала терапии канаглифлозином отмечаются небольшие снижения средних значений рСКФ. У пациентов, предрасположенных к более выраженному уменьшению объема внутрисосудистой жидкости, согласно описанию выше, иногда отмечались более существенные снижения рСКФ ($>30\%$), с последующим улучшением; в нечастых случаях по этому поводу требовалось приостанавливать терапию канаглифлозином (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует рекомендовать сообщать о жалобах, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости. Канаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов, получающих петлевые диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») или с уже сниженным объемом циркулирующей жидкости, например, в связи с острыми заболеваниями (например, желудочно-кишечного тракта). Если у пациентов, получающих канаглифлозин, развиваются сопутствующие состояния, которые могут приводить к уменьшению

Старая редакция	Новая редакция
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.	объёма циркулирующей жидкости (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), рекомендуется проводить тщательный мониторинг волемического статуса (например, путём врачебного осмотра, измерений артериального давления и проведением лабораторных анализов, включая оценку функции почек), наряду с электролитами сыворотки. У пациентов с уменьшением объёма циркулирующей жидкости во время терапии канаглифлозином можно рассмотреть вопрос о временной приостановке приёма канаглифлозина до тех пор, пока не будет проведена коррекция их состояния. В случае приостановки терапии следует рассмотреть вопрос о более частом мониторинге уровней глюкозы. <u>Диабетический кетоацидоз (ДКА)</u> У пациентов, получающих ингибиторы SGLT2, включая канаглифлозин, в редких случаях отмечались случаи ДКА, включая представляющие угрозу для жизни и приведшие к смертельным исходам. В ряде случаев начало этого состояния было атипичным, с лишь умеренным повышением уровней глюкозы в крови, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл). Неизвестно, повышается ли вероятность развития ДКА на более высоких дозах канаглифлозина. Риск

Старая редакция	Новая редакция
<i>Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами</i> 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. <i>Снижение внутрисосудистого объема</i> 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,	развития ДКА, по всей видимости, выше у пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции почек, получающих инсулин. Риск развития ДКА необходимо учитывать в случаях развития таких неспецифических жалоб как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, избыточная жажда, затруднения дыхания, дезориентация, необычная утомляемость или сонливость. Следует провести оценку пациентов на предмет наличия кетоацидоза сразу же при появлении указанных жалоб, вне зависимости от уровней глюкозы в крови. У пациентов с подозрением на ДКА либо с установленным диагнозом терапию канаглифлозином следует немедленно прекратить. У пациентов, госпитализированных для выполнения крупных хирургических процедур или с острыми серьёзными медицинскими нарушениями, следует приостановить терапию. У этих пациентов рекомендуется проводить мониторинг уровней кетоновых тел. Предпочтительно измерять уровни кетоновых тел в крови, а не в моче. Терапию канаглифлозином можно возобновить при нормализации уровней кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Старая редакция	Новая редакция
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	Перед началом терапии канаглифлозином следует рассмотреть вопрос о тех особенностях анамнеза пациента, которые могут предрасполагать к развитию кетоацидоза. Пациенты с потенциально более высоким риском развития ДКА включают тех пациентов, у которых низкий резерв функции бета-клеток поджелудочной железы (например, с СД 2 и низкими уровнями С-пептида либо с латентным аутоиммунным диабетом взрослых, либо с панкреатитом в анамнезе), пациентов с теми состояниями, при которых ограничивается приём пищи или происходит выраженное обезвоживание, пациентов, которым снижаются дозы инсулина, а также пациентов с повышенной потребностью в инсулине в связи с медицинскими нарушениями, оперативным вмешательством или злоупотреблением алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у этих пациентов. Возобновлять терапию ингибитором SGLT2 у пациентов с ДКА, ранее развившимся во время приёма ингибитора SGLT2, не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда выявлен и устранён фактор, однозначно предрасполагавший к развитию такого эпизода.

Старая редакция	Новая редакция
обеспечить корректировку 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 мл/мин/1,73 м². 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 рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², у пациентов, принимающих гипотензивные препараты, с артериальной гипотензией в анамнезе, у пациентов, принимающих петлевые диуретики, у пожилых пациентов (≥ 65 лет). <i>Повышение гематокрита</i> На фоне применения канаглифлозина наблюдалось повышение гематокрита, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. <i>Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)</i> 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	Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у пациентов с СД 1 не установлены; канаглифлозин не следует применять для лечения пациентов с СД 1. Ограниченный объем данных, полученных в клинических исследованиях, позволяет предполагать, что у пациентов с СД 1, получающих ингибиторы SGLT2, ДКА возникает с той же частотой. <u>Ампутации нижних конечностей</u> В долгосрочных клинических исследованиях канаглифлозина у пациентов с СД 2 и известным наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при наличии по крайней мере 2 факторов риска развития ССЗ, применение препарата Инвокана® сопровождалось повышением риска ампутаций нижних конечностей, по сравнению с плацебо (0,63 и 0,34 событий на 100 человеко-лет соответственно); это было в основном обусловлено событиями со стороны пальцев ног и плюсны (см. раздел «Побочное действие»). В долгосрочном клиническом исследовании у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией не было выявлено различий в риске ампутаций нижних конечностей между пациентами, получавшими канаглифлозин в дозе 100 мг, по сравнению с плацебо. В этом исследовании применялись меры предосторожности, описанные ниже. Поскольку механизм действия развития этих событий не установлен, факторы

Старая редакция	Новая редакция
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	риска ампутаций, кроме общих факторов риска, остаются неизвестными. Перед началом приема препарата Инвокана® следует рассмотреть те особенности анамнеза пациента, в силу которых риск ампутации может оказаться повышенным. В качестве меры предосторожности следует рассмотреть необходимость тщательного наблюдения за пациентами с высоким риском ампутаций, а также дать пациентам указания относительно важности рутинного профилактического ухода за стопами, с поддержанием адекватного баланса жидкости. Следует также рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Инвокана® у пациентов с явлениями, которые могут предшествовать ампутации, такими как кожная язва нижней конечности, инфекция, остеомиелит и гангрена. <u>Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)</u> В ходе пострегистрационного применения отмечены случаи некротического фасциита промежности (который также обозначается термином «гангрена Фурнье») у пациентов как женского, так и мужского пола, получающих ингибиторы SGLT2. Это редкое, но серьезное явление, создающее потенциальную угрозу для жизни, по поводу которого требуется безотлагательное хирургическое вмешательство с антибиотикотерапией.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Пациентам следует дать рекомендации обращаться за медицинской помощью в случае возникновения следующего сочетания жалоб: боль, неприятные ощущения, эритема или отёк в области половых органов или промежности, с лихорадкой или общим недомоганием. Необходимо помнить о том, что развитию некротического фасциита может предшествовать либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье следует приостановить приём препарата Инвокана и срочно начать лечение (включая антибиотикотерапию и хирургическую обработку). <u>Повышение гематокрита</u> Во время терапии канаглифлозином отмечались случаи повышения гематокрита (см. раздел «Побочное действие»); в связи с этим требуется проводить тщательный мониторинг данного показателя у пациентов с исходно повышенным гематокритом. <u>Пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет)</u> У пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объёма циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. У пациентов в возрасте ≥75 лет отмечалась более высокая частота НР, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической

Старая редакция	Новая редакция
	гипотензии, гипотензии). Кроме того, у подобных пациентов отмечались случаи более выраженного снижения рСКФ (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <u>Грибковые инфекции половых органов</u> Исходя из механизма действия препарата, который заключается в ингибировании активности натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) с увеличением выделения глюкозы с мочой, в клинических исследованиях канаглифлозина отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). Вероятность развития инфекций выше у мужчин и женщин с наличием грибковых инфекций половых органов в анамнезе. Баланит и баланопостит в основном развивались у мужчин, которым не была проведена циркумцизия, и в некоторых случаях эти явления приводили к развитию фимоза и/или проведению циркумцизии. В большинстве случаев по поводу грибковых инфекций половых органов проводилась топическая противогрибковая терапия, либо назначавшаяся медицинским работником, либо самостоятельно, на фоне продолжения приёма препарата Инвокана®. <u>Инфекции мочевыводящих путей</u>

Старая редакция	Новая редакция
	В ходе пострегистрационного применения у пациентов, получавших канаглифлозин, были документированы случаи осложненных инфекций мочевых путей, включая пиелонефрит и уросепсис, которые часто приводили к приостановке лечения. У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина. <u>Сердечная недостаточность</u> Опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина в клинических исследованиях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует. <u>Лабораторные анализы мочи</u> В связи с механизмом действия, у пациентов, получающих канаглифлозин, отмечаются положительные результаты анализа на глюкозурию. <u>Непереносимость лактозы</u> В состав таблеток входит лактоза. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями как непереносимость

