

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-002977 - 290416

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Инвокана®**

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер** — ЛП-002977

**Торговое название препарата** — 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:

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** — А10ВХ11

**Фармакологические свойства*****Фармакодинамические свойства***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 натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. 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. 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.

#### Фармакодинамические эффекты

В ходе клинических исследований после однократного и многократного перорального приема канаглифлозина пациентами с сахарным диабетом 2 типа, почечный порог для глюкозы дозозависимо уменьшался, выведение глюкозы почками увеличивалось. Начальное значение почечного порога для глюкозы составляло около 13 ммоль/л, максимальное снижение 24-часового среднего почечного порога глюкозы 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 сахарным диабетом 2 типа, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг или 300 мг, снижение почечного порога для глюкозы приводило к повышению выведения глюкозы почками на 77 - 119 г/день; наблюдаемое выведение глюкозы почками соответствует потере от 308 до 476 ккал/день. Снижение почечного порога для глюкозы и повышение выведения глюкозы почками сохранялось в течение 26-недельного периода терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 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 сахарным диабетом 2 типа 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 один раз в день.

#### *Гликемия натощак*

В ходе клинических исследований применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к терапии одним или двумя пероральными гипогликемическими препаратами 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 пероральным гипогликемическим средствам 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 сахарным диабетом 2 типа 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.

### ***Фармакокинетические свойства***

Фармакокинетика канаглифлозина у здоровых субъектов сходна с фармакокинетикой канаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После однократного приема внутрь канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг здоровыми добровольцами канаглифлозин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (среднее значение  $T_{max}$ ) достигается через 1–2 часа. Плазменные  $C_{max}$  и 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 один 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 лиц 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 UGT1A9 и UGT2B4 до двух неактивных О-глюкуронидных метаболитов. Увеличение AUC

канаглифлозина (на 26 % и 18 %) наблюдалось у пациентов-носителей аллелей 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  $^{14}\text{C}$ -канаглифлозина перорально здоровыми добровольцами 41,5%, 7,0% и 3,2% введенной радиоактивной дозы обнаруживалось в кале в виде канаглифлозина, гидроксированного метаболита и О-глюкуронидного метаболита, соответственно. Кишечно-печеночная циркуляция 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 лиц после внутривенного введения.

#### *Особые группы пациентов*

##### Пациенты с нарушением функции почек

$C_{\text{max}}$  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 нарушением

функции печени класса А по шкале Чайлд-Пью (нарушением функции печени легкой степени тяжести) показатели  $C_{max}$  и  $AUC_{\infty}$  повышались на 7% и 10%, соответственно, и снижались на 4% и повышались на 11%, соответственно, у пациентов с нарушением функции печени класса В по шкале Чайлд-Пью (нарушением функции печени средней степени тяжести). 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 тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствует, поэтому противопоказано применение канаглифлозина у данной группы пациентов.

#### Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)

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

#### Дети (< 18 лет)

Исследования фармакокинетики канаглифлозина у детей не проводились.

#### 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**

Сахарный диабет 2 типа у взрослых в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата;
- сахарный диабет 1 типа;

- диабетический кетоацидоз;
- почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA);
- беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

При диабетическом кетоацидозе в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Исследований применения канаглифлозина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не указывают на прямое или не прямое неблагоприятное токсическое воздействие в отношении репродуктивной системы. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности.

#### ***Период грудного вскармливания***

Противопоказано применение канаглифлозина женщинам в период грудного вскармливания. Согласно доступным фармакодинамическим / токсикологическим данным, полученным в ходе исследований на животных, канаглифлозин проникает в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли канаглифлозин в молоко человека.

### **Способ применения и дозы**

Канаглифлозин рекомендуется принимать внутрь один раз в день в дозе 100 мг или 300 мг, желательно до завтрака. Таблетки следует проглатывать целиком.

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.

Канаглифлозин обладает мочегонным действием. У пациентов, получавших диуретики, у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести [СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] или пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет отмечалось более частое развитие нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия или артериальная гипотензия). Таким образом, у этих пациентов рекомендуется применение канаглифлозина в начальной дозе 100 мг один раз в день. У пациентов с признаками уменьшения внутрисосудистого объема рекомендуется корректировка данного состояния до начала лечения канаглифлозином. У пациентов, получающих канаглифлозин в дозе 100 мг с хорошей переносимостью, и которые нуждаются в дополнительном контроле гликемии, целесообразно увеличить дозу до 300 мг.

#### ***Пропуск дозы***

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

#### ***Особые категории пациентов***

##### Дети до 18 лет

Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у детей не изучались.

##### Пожилые пациенты

Пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет в качестве начальной дозы следует назначать 100 мг один раз в день. Следует принимать во внимание функцию почек и риск гиповолемии.

##### Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от 60 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) корректировки дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек со СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендуется применение препарата в дозе 100 мг один раз в день.

Канаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек со СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, терминальной стадией

хронической почечной недостаточности (ХПН) или у пациентов, находящихся на диализе, поскольку ожидается, что в этих популяциях пациентов канаглифлозин будет неэффективным.

### **Побочное действие**

Данные о нежелательных реакциях, 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 частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

Частые: запор, тошнота, жажда<sup>1</sup>.

Нечастые: сухость во рту.

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Частые: полиурия и поллакиурия<sup>2</sup>, инфекция мочевых путей<sup>3</sup>.

Нечастые: императивные позывы к мочеиспусканию, уросепсис.

#### *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

Очень частые: вульвовагинальный кандидоз<sup>4</sup>.

Частые: баланит и баланопостит<sup>5</sup>.

Нечастые: вагинальные инфекции.

<sup>1</sup> Категория «жажда» включает в себя термин «жажда» и «полидипсия».

<sup>2</sup> Категория «полиурия или поллакиурия» включает в себя термины «полиурия», «увеличение объема выделяемой мочи» и «никтурия».

<sup>3</sup> Категория «инфекции мочевыводящих путей» включает в себя термин «инфекции мочевыводящих путей», «цистит» и «инфекции почек».

<sup>4</sup> Категория «вульвовагинальный кандидоз» включает в себя термины «вульвовагинальный кандидоз», «вульвовагинальные грибковые инфекции», «вульвовагинит», «вульвит» и «генитальные грибковые инфекции».

<sup>5</sup> Категория «баланит или баланопостит» включает в себя термины «баланит», «баланопостит», «кандидозный баланит» и «генитальные грибковые инфекции».

Другими нежелательными реакциями, которые развивались в плацебо-контролируемых исследованиях канаглифлозина с частотой < 2 %, являлись нежелательные реакции, связанные с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия, обезвоживание и обмороки), кожная сыпь и крапивница.

### *Описание отдельных нежелательных реакций*

#### Диабетический кетоацидоз

Случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы в ходе пострегистрационного наблюдения. В обзоре данных клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота возникновения серьезных нежелательных реакций, таких как диабетический кетоацидоз, кетоацидоз, метаболический ацидоз, составила 0,07 % (4 пациента), 0,11 % (6 пациентов) и 0,03 % (2 пациента) на 100 пациенто-лет при применении препарата Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и препарата сравнения, соответственно. Из 10 пациентов, получающих препарат Инвокана®, у 6 пациентов (3 получали канаглифлозин в дозе 100 мг, 3 – 300 мг) сообщается об аутоиммунном диабете (сахарном диабете LADA или сахарном диабете 1 типа) или о положительном ответе на антитела GAD65, в то время как ни у одного из пациентов, получавших препарат сравнения, не был диагностирован аутоиммунный диабет; 8 из 10 пациентов получали терапию инсулином. У 9 пациентов, получавших препарат Инвокана®, концентрация глюкозы в крови около момента обнаружения, варьировала от 19,3 ммоль/л до 31,7 ммоль/л. У одного из пациентов концентрация глюкозы в крови варьировала от 8,2 ммоль/л до 17,8 ммоль/л.

#### Побочные реакции, связанные с уменьшением внутрисосудистого объема

Частота всех нежелательных реакций, 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 нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема, при применении препарата Инвокана® была сравнима с таковыми при применении препаратов сравнения в двух активно-контролируемых исследованиях.

В исследовании в отношении сердечно-сосудистых рисков, в котором участвовали пациенты в среднем более старшего возраста и с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема, составила 2,8 % при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, 4,6 % при применении канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,9 % при применении плацебо.

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 м<sup>2</sup>) и пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет отмечалась более высокая частота этих нежелательных реакций. У пациентов, получавших «петлевые» диуретики, частота составила 3,2 % при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, 8,8 % - в дозе 300 мг и 4,7 % в контрольной группе. У пациентов с исходной СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота составила 4,8 % при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, 8,1 % - в дозе 300 мг и 2,6 % в контрольной группе. У пациентов от 75 лет и старше частота составила 4,9 % при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, 8,7 % - в дозе 300 мг и 2,6 % в контрольной группе.

При проведении исследования в отношении сердечно-сосудистых рисков, частота отмены препарата в связи с возникновением нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема, и частота таких серьезных нежелательных реакций при применении канаглифлозина не увеличивалась.

#### Гипогликемия при применении 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). При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином в 18-недельном

подисследовании гипогликемия отмечалась у 49,3 %, 48,2 % и 36,8 % пациентов, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно; тяжелая гипогликемия отмечалась у 1,8 %, 2,7 % и 2,5 % пациентов, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии производными сульфонилмочевины гипогликемия отмечалась у 4,1 %, 12,5 % и 5,8 % пациентов, получавших препарат Инвокана® в дозе 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно.

#### 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. Фимоз сообщался у 0,3 % мужчин, которым не производилось обрезания. В 0,2 % случаев пациентам, получавшим канаглифлозин, производилось обрезание.

#### 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 нежелательных реакций не повышалась. Пациенты отвечали на стандартное лечение и продолжали получать терапию канаглифлозином. Частота повторяющихся инфекций не возрастала при применении канаглифлозина.

#### Переломы костей

В исследовании сердечно-сосудистых исходов у 4327 пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или высоким

сердечно-сосудистым риском распространенность переломов костей составила 16,3, 16,4 и 10,8 на 1 000 пациенто-лет применения препарата Инвокана® в дозах 100 мг и 300 мг и плацебо, соответственно. Дисбаланс в отношении распространенности переломов возник в первые 26 недель терапии.

В совокупном анализе других исследований препарата Инвокана®, в которые были включены около 5800 пациентов с сахарным диабетом 2 типа из общей популяции, не отмечено различий в риске возникновения переломов по отношению к контролю.

После 104 недель лечения канаглифлозин не оказывал негативного влияния на минеральную плотность костной ткани.

### *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.

#### 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 переходящими, 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.

#### Изменение концентрации холестерина

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 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 пациентов*

##### Пожилые пациенты

Профиль безопасности 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), - 4,9 %, 8,7 % и 2,6 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Отмечалось снижение СКФ на 3,6 %, 5,2 % и 3,0 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно.



Пациенты с СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

У пациентов с исходным значением СКФ 45 – 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота нежелательных явлений, связанных со снижением внутрисосудистого объема, составила 4,6 %, 7,1 % и 3,4 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Концентрация креатинина сыворотки повышалась на 4,9 %, 7,3 % и 0,2 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Концентрация азота мочевины сыворотки повышалась на 13,2 %, 13,6 % и 0,7 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Доля пациентов с большим снижением СКФ (> 30 %) в любой момент лечения составила 6,1 %, 10,4 % и 4,3 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. В конце исследования эта доля составила 2,3 %, 4,3 % и 3,5 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно.

Частота повышения концентрации сывороточного калия (> 5.4 мЭкв/л и на 15 % от исходного значения) составила 5,2 %, 9,1 % и 5,5 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Редко наблюдались более высокие повышения концентрации сывороточного калия у пациентов с нарушением функции почек средней степени, имевших ранее повышение концентрации сывороточного калия и/или получавших терапию несколькими препаратами для снижения выведения калия, такими как калийсберегающие диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В целом, данное повышение концентрации было преходящим и не требовало специфического лечения.

Концентрация сывороточного фосфата повышалась на 3,3 %, 4,2 % и 1,1 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. Частота повышения концентрации сывороточного фосфата (> 1,65 ммоль/л и на 25 % выше исходного значения) составила 1,4 %, 1,3 % и 0,4 % при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. В целом, данное повышение концентрации было преходящим и не требовало специфического лечения.

***Пострегистрационные данные***

В таблице 1 приведены нежелательные явления, зарегистрированные в ходе пострегистрационного наблюдения. Нежелательные явления

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 ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Таблица 1. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе пострегистрационного наблюдения*

<b>Системно-органный класс</b>	Частота, рассчитанная на основании спонтанных сообщений	Частота, определенная в клинических исследованиях
<b>Нежелательная реакция</b>		
<b>Нарушения со стороны метаболизма и питания</b>		
Диабетический кетоацидоз	Очень редко	Редко
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>		
Анафилактические реакции	Очень редко	Редко
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>		
Ангионевротический отек	Очень редко	Редко
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы</b>		
Почечная недостаточность (обусловленная гиповолемией)	Очень редко	Редко

## **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 сахарным диабетом 2 типа, 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**

### ***In vitro* оценка взаимодействий**

Метаболизм канаглифлозина происходит, главным образом, путем глюкуронирования посредством УДФ-глюкуронозилтрансфераз UGT1A9 и UGT2B4.

В исследованиях *in vitro* канаглифлозин не ингибировал изоферменты цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 2B6, 2C8, 2C9) и не индуцировал изоферменты 1A2, 2C19, 2B6, 3A4.. Канаглифлозин слабо ингибировал CYP3A4 *in vitro*, однако в клинических исследованиях не было обнаружено клинически значимых взаимодействий. Не ожидается, что канаглифлозин будет изменять метаболический клиренс одновременно применяемых препаратов, метаболизируемых этими изоферментами.

Канаглифлозин является субстратом P-гликопротеина (P-gp) и в слабой степени ингибирует P-gp-опосредованный транспорт дигоксина.

### ***In vivo* оценка взаимодействий**

#### Действие других лекарственных средств на канаглифлозин

Циклоспорин, гидрохлоротиазид, пероральные контрацептивы (левоноргестрел + этинилэстрадиол), метформин и пробенецид не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетику канаглифлозина.

**Рифампицин.** Одновременное применение с рифампицином, неселективным индуктором ряда ферментов семейства UGT и лекарственных переносчиков, в том числе UGT1A9, UGT2B4, P-gp и MRP2, снижало экспозицию канаглифлозина, что может приводить к снижению его эффективности. Если требуется назначение индуктора ферментов семейства UGT и лекарственных переносчиков (например, рифампицина, фенитоина, барбитуратов, фенобарбитала, ритонавира, карбамазепина, эфавиренза, зверобоя продырявленного) одновременно с канаглифлозином, необходимо контролировать концентрацию гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> у пациентов, получающих канаглифлозин в дозе 100 мг один раз в день, и предусмотреть возможность увеличения дозы канаглифлозина до 300 мг один раз в день, в случае если необходим дополнительный контроль гликемии. Для пациентов с СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, получающих препарат Инвокана® в дозе 100 мг и препарат-индуктор фермента семейства UGT, и которым

необходим дополнительный контроль гликемии, следует рассмотреть возможность назначения других гипогликемических средств.

Таблица 2: Влияние совместного применения препаратов на экспозицию канаглифлозина

Сопутствующие препараты	Доза сопутствующих препаратов <sup>1</sup>	Доза канаглифлозина <sup>1</sup>	Отношение средних геометрических (отношение показателей при назначении сопутствующего лечения/без него) Отсутствие эффекта = 1,0	
			AUC <sup>2</sup> (90% ДИ)	C <sub>max</sub> (90% ДИ)
В следующих случаях не требуется корректировки дозы канаглифлозина:				
Циклоспорин	400 мг	300 мг 1 раз в день в течение 8 дней	1,23 (1,19–1,27)	1,01 (0,91–1,11)
Левоноргестрел + этинилэстрадиол	левоноргестрел 0,15 мг этинилэстрадиол 0,03 мг	200 мг 1 раз в день в течение 6 дней	0,91 (0,88–0,94)	0,92 (0,84–0,99)
Гидрохлоротиазид	25 мг 1 раз в день в течение 35 дней	300 мг 1 раз в день в течение 7 дней	1,12 (1,08–1,17)	1,15 (1,06–1,25)
Метформин	2000 мг	300 мг 1 раз в день в течение 8 дней	1,10 (1,05–1,15)	1,05 (0,96–1,16)
Пробенецид	500 мг 2 раза в день в течение 3 дней	300 мг 1 раз в день в течение 17 дней	1,21 (1,16–1,25)	1,13 (1,00–1,28)
Рифампицин	600 мг 1 раз в день в течение 8 дней	300 мг	0,49 (0,44–0,54)	0,72 (0,61–0,84)
<sup>1</sup> . Единичные дозы, если не указано иное. <sup>2</sup> . AUC <sub>inf</sub> для препаратов, назначаемых в виде однократных доз, и AUC <sub>24</sub> — для препаратов, назначаемых в виде множественных доз.				

#### Действие канаглифлозина на другие препараты

В клинических исследованиях на здоровых добровольцах канаглифлозин не оказывал значимого влияния в равновесном состоянии на фармакокинетику метформина, пероральных контрацептивов (левоноргестрел + этинилэстрадиол), глибенкламида, симвастатина, парацетамола, гидрохлоротиазида и варфарина.

*Дигоксин.* Применение комбинации канаглифлозина (300 мг 1 раз в день в течение 7 дней) и дигоксина (0,5 мг в 1-й день и по 0,25 мг в последующие 6 дней) приводило к повышению AUC и  $C_{\max}$  дигоксина на 20 % и 36 %, соответственно, возможно, за счет P-gp-опосредованного взаимодействия. За пациентами, принимающими дигоксин или другие сердечные гликозиды (например, дигитоксин), должно вестись надлежащее наблюдение.

Таблица 3: Влияние канаглифлозина на экспозицию сопутствующих препаратов

Сопутствующие препараты	Доза сопутствующих препаратов <sup>1</sup>	Доза канаглифлозина <sup>1</sup>	Отношение средних геометрических (отношение показателей при назначении сопутствующего лечения/без него) Отсутствие эффекта = 1,0		
				AUC <sup>2</sup> (90% ДИ)	$C_{\max}$ (90% ДИ)
В следующих случаях не требуется корректировки доз сопутствующих препаратов					
Дигоксин	0,5 мг 1 раз в 1-й день, затем 0,25 мг 1 раз в день в течение 6 дней	300 мг 1 раз в день в течение 7 дней	дигоксин	1,20 (1,12–1,28)	1,36 (1,21–1,53)
Левоноргестрел + этинилэстрадиол	левоноргестрел 0,15 мг	200 мг 1 раз в день в течение 6 дней	левоноргестрел	1,06 (1,00–1,13)	1,22 (1,11–1,35)
	этинилэстрадиол 0,03 мг		этинилэстрадиол	1,07 (0,99–1,15)	1,22 (1,10–1,35)
Глибенкламид	1,25 мг	200 мг 1 раз в день в течение 6 дней	глибенкламид	1,02 (0,98–1,07)	0,93 (0,85–1,01)
Гидрохлоротиазид	25 мг 1 раз в день в течение 35 дней	300 мг 1 раз в день в течение 7 дней	гидрохлоротиазид	0,99 (0,95–1,04)	0,94 (0,87–1,01)
Метформин	2000 мг	300 мг 1 раз в день в течение 8 дней	метформин	1,20 (1,08–1,34)	1,06 (0,93–1,20)
Парацетамол	1000 мг	300 мг 2 раза в день в течение 25 дней	парацетамол	1,06 <sup>3</sup> (0,98–1,14)	1,00 (0,92–1,09)

Симвастатин	40 мг	300 мг 1 раз в день в течение 7 дней	симвастатин	1,12 (0,94–1,33)	1,09 (0,91–1,31)
Варфарин	30 мг	300 мг 1 раз в день в течение 12 дней	(R)-варфарин	1,01 (0,96–1,06)	1,03 (0,94–1,13)
			(S)-варфарин	1,06 (1,00–1,12)	1,01 (0,90–1,13)
			МНО	1,00 (0,98–1,03)	1,05 (0,99–1,12)
<sup>1</sup> Единичные дозы, если не указано иное <sup>2</sup> AUC <sub>inf</sub> для препаратов, назначаемых в виде однократных доз, и AUC <sub>24h</sub> — для препаратов, назначаемых в виде множественных доз <sup>3</sup> AUC <sub>0–12h</sub>					

### ***Влияние на результаты лабораторных тестов***

#### **Анализ на 1,5-AG**

Повышение выведения глюкозы почками под воздействием канаглифлозина может приводить к ложному снижению концентрации 1,5-ангидроглюцитола (1,5-AG) и делать его показатели сомнительными. Таким образом, концентрации 1,5-AG не должны использоваться для оценки гликемического контроля у пациентов, получающих препарат Инвокана<sup>®</sup>. Чтобы получить более подробную информацию, рекомендуется обратиться к производителю теста на 1,5-AG.

#### **Анализ наличия глюкозы в моче**

Учитывая механизм действия канаглифлозина, у пациентов, получающих препарат Инвокана<sup>®</sup>, результат теста на глюкозу в моче будет положительным.

### **Особые указания**

#### ***Общие***

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

Противопоказано применение канаглифлозина при диабетическом кетоацидозе и у пациентов с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, так как такое лечение не будет эффективным в данных клинических случаях.

### *Диабетический кетоацидоз (ДКА)*

Пациенты с диабетическим кетоацидозом 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).

#### Сахарный диабет 1 типа

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа, принимающих препарат Инвокана®, повышен риск возникновения ДКА. В 18-недельном клиническом исследовании ДКА возникал у 5,1 % (6/117), 9,4 % (11/117) и 0,0 % (0/117) пациентов при применении препарата Инвокана® в дозах 100 мг, 300 мг и плацебо, соответственно. В связи с возникновением ДКА потребовалась госпитализация 12 пациентов, у 5 из них концентрация глюкозы в крови составила ниже 13,9 ммоль/л.

#### Сахарный диабет 2 типа

При применении препарата Инвокана® у пациентов с сахарным диабетом 2 типа сообщается о случаях ДКА. По данным клинических исследований, сообщается о развитии серьезных нежелательных реакциях, таких как диабетический кетоацидоз, кетоацидоз, метаболический ацидоз, у 0,09 % (10/10687) пациентов, получавших лечение препаратом Инвокана®, все пациенты были госпитализированы. Случаи диабетического кетоацидоза, возникавшие у пациентов с концентрацией глюкозы в крови ниже 13,9 ммоль/л, были зарегистрированы и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Поэтому у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с метаболическим ацидозом следует предположить диагноз ДКА, даже если концентрация глюкозы в крови ниже 13,9 ммоль/л. Для того, чтобы предотвратить позднее диагностирование и обеспечить надлежащее ведение пациента, у пациентов, получающих препарат Инвокана®, следует провести анализ на кетоны 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.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ДКА следует немедленно прекратить применение препарата Инвокана®. Следует рассмотреть возможность прерывания терапии препаратом Инвокана® у пациентов с

сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных для проведения обширных хирургических вмешательств или в случае острых серьезных заболеваний. Терапия препаратом Инвокана® может быть возобновлена, если состояние пациента стабилизировано.

#### ***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 нежелательным реакциям, связанным со снижением внутрисосудистого объема, относятся пациенты, получающие «петлевые»



диуретики, пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести и пациенты в возрасте  $\geq 75$  лет.

В клинических исследованиях канаглифлозина увеличение частоты нежелательных реакций, 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 изредка 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 корректировку данного состояния до начала лечения канаглифлозином. Перед назначением препарата Инвокана<sup>®</sup> необходимо оценить функцию почек. Рекомендуется проводить более частый контроль функции почек у пациентов с СКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ . Применение канаглифлозина у пациентов с СКФ менее  $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  противопоказано.

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  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , у пациентов, принимающих гипотензивные препараты, с артериальной гипотензией в анамнезе, у пациентов, принимающих петлевые диуретики, у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет).

### ***Повышение гематокрита***

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

### ***Грибковые инфекции половых органов***

Поскольку ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа сопровождается повышением выведения глюкозы почками, сообщается о возникновении в клинических исследованиях кандидозного вульвовагинита у женщин и баланита и баланопостита у мужчин. Пациенты (мужчины и женщины), имеющие грибковые инфекции половых органов в анамнезе, были более склонны к развитию этой инфекции. Баланит или баланопостит развивался, в первую очередь, у мужчин, которым не производилось обрезание; сообщалось также о случаях фимоза. В 0,2 % случаев пациентам производилось обрезание. В большинстве случаев инфекцию лечили местными противогрибковыми средствами, назначенными врачом или принимаемыми самостоятельно на фоне продолжающейся терапии канаглифлозином.

### ***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).

### ***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 нежелательных реакций, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии нежелательных реакций.

**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**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Производство готовой лекарственной формы:

Янссен-Орто ЛЛС, 00778 , Стейт Роуд, 933 км 0,1 Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико.

Фасовка, упаковка и выпускающий контроль:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия,

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23.

Фактический адрес: 04100, Борго Сан Микеле, Латина, ул. С.Янссен.

**Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации

ООО «Джонсон & Джонсон»



Мадуар В.В.