УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «19» января 2017 г.
№ N006091; N006093

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Инвокана®

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного контроля. Это позволит быстро определить новую информацию по безопасности. Просим врачей сообщать о любых возникающих побочных реакциях препарата.

Торговое название
Инвокана®

Международное непатентованное название
Канаглифлозин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 300 мг

Состав
В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой 100 мг, содержится:
Активное вещество:
102 мг канаглифлозина гемигидрата эквивалентно 100 мг канаглифлозина.
Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.
Вспомогательные вещества (оболочка): Opadry II 85F92209 желтый: спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (Е171), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк, железа оксид желтый (Е172).
В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой 300 мг, содержится:
306 мг канаглифлозина гемигидрата эквивалентно 300 мг канаглифлозина.
Вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая лактоза безводная, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.
Вспомогательные вещества (оболочка): Opadry II 85F18422 белый: спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (Е171), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк.

Описание

Для дозировки 100 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, капсуловидной формы, с гравировкой «CFZ» на одной стороне и «100» на другой.

Для дозировки 300 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, капсуловидной формы, с гравировкой «CFZ» на одной стороне и «300» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Прочие сахароснижающие препараты. Канаглифлозин.

Код АТХ А10ВХ11

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика канаглифлозина у здоровых людей схожа с фармакокинетикой канаглифлозина пациентов с сахарным диабетом типа 2. После однократного приема внутрь 100 мг и 300 мг здоровыми добровольцами канаглифлозин быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (медианное значение T_{max}) достигается через 1-2 часа после введения дозы препарата. Максимальные концентрации в плазме C_{max} и AUC канаглифлозина увеличивались дозопропорционально при применении доз от 50 мг до 300 мг. Кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) (выраженный как ± стандартное отклонение) составил 10,6 ± 2,13 часа и 13,1 ± 3,28 часа при применении дозировок 100 мг и 300 мг соответственно. Равновесная концентрация достигалась через 4–5 дней после начала терапии канаглифлозином в дозе 100–300 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 колебания постпрандиальной гликемии вследствие замедления всасывания глюкозы в кишечнике, рекомендуется принимать канаглифлозин перед первым употреблением пищи.

Распределение

Средняя максимальная концентрация канаглифлозина в равновесном состоянии после однократной внутривенной инфузии у здоровых лиц составила 119 л, что свидетельствует об обширном распределении в тканях. Канаглифлозин в значительной степени связывается с белками плазмы (99%), в основном с альбумином. Связывание с белками не зависит от концентрации канаглифлозина в плазме. Связывание с белками плазмы

значимо не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Метаболизм

Основным путем метаболического выведения канаглифлозина является О-глюкуронизация, которая осуществляется главным образом UGT1A9 и UGT2B4 до двух неактивных О-глюкуронидных метаболитов. Метаболизм канаглифлозина, опосредованный CYP3A4 (окислительный метаболизм) у человека незначителен (примерно 7 %).

В исследованиях *in vitro* канаглифлозин не ингибировал ферменты системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и не индуцировал CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 при концентрациях, превышающих терапевтические. Клинически значимого эффекта на концентрации CYP3A4 *in vivo* не наблюдалось (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Выведение

После однократного перорального применения [^{14}C] канаглифлозина у здоровых добровольцев, 41,5 %. 7,0 % и 3,2 % принятой радиоактивной дозы выделялось с калом в виде канаглифлозина, гидроксилированного метаболита и О-глюкуронидного метаболита соответственно. Кишечно-печеночная рециркуляция канаглифлозина была незначительной.

Примерно 33 % принятой радиоактивной дозы выводилось с мочой, главным образом в виде О-глюкуронидных метаболитов (30,5 %). Менее 1 % принятой дозы выводилось в виде неизмененного канаглифлозина с мочой. Почечный клиренс канаглифлозина при его применении в дозах 100 мг и 300 мг находился в диапазоне от 1,30 мл/мин до 1,55 мл/мин.

Канаглифлозин является веществом с низким клиренсом, при этом средний системный клиренс у здоровых добровольцев после внутривенного введения составляет около 192 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В открытом исследовании однократных доз изучалась фармакокинетика канаглифлозина при его применении в дозе 200 мг у пациентов с почечной недостаточностью разной степени (по классификации исходя из уровня клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта) по сравнению со здоровыми лицами. В исследовании участвовало 8 пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин), 8 пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50 мл/мин - < 80 мл/мин), 8 пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин - < 50 мл/мин) и 8 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), а также 8 лиц с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на гемодиализе.

Значение C_{max} канаглифлозина умеренно увеличивалось у 13 %, 29 % и 29 % пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, чего не наблюдалось у пациентов, находившихся на

гемодиализе. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью значение AUC канаглифлозина в плазме было выше примерно на 17 %, 63 % и 50 % соответственно, но у лиц с ТПН и у здоровых добровольцев было схожим.
Канаглифлозин выводился при гемодиализе в незначительной степени.
Пациенты с нарушением функции печени
По сравнению с лицами с нормальной функцией печени отношения геометрических средних C_{max} и AUC_{∞} канаглифлозина составляли соответственно 107 % и 110 % у лиц с печеночной недостаточностью класса А по Чайлд-Пью (легкая печеночная недостаточность), и соответственно 96 % и 111 % у лиц с печеночной недостаточностью класса В по Чайлд-Пью (умеренная печеночная недостаточность) после однократного применения канаглифлозина в дозе 300 мг.
Эти различия не считались клинически значимыми.
Клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствует.
Пожилые пациенты (≥ 65 лет)
Возраст не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику канаглифлозина, исходя из популяционного фармакокинетического анализа.
Дети (<18 лет)
Исследования, характеризующие фармакокинетику канаглифлозина у детей, не проводились.
Другие группы пациентов
Фармакогенетика
Как UGT1A9, так и UGT2B4 генетически полиморфны. При сводном анализе данных клинических исследований, у носителей гена UGT1A9* 1/*3 наблюдалось увеличение AUC канаглифлозина на 26 %, а у носителей гена UGT2B4*2/*2 это увеличение составляло 18 %. Не предполагается, что такое увеличение концентрации канаглифлозина будет клинически значимым. Влияние гомозиготного носительства (UGT1A9*3/*3, частота < 0,1 %) вероятно более значимо, но оно не изучалось.
Коррекции дозы с учетом пола, расы/этнической принадлежности или индекса массы тела не требовались. Эти характеристики не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетику канаглифлозина, согласно результатам фармакокинетического популяционного анализа.
Фармакодинамика
Механизм действия
Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа (SGLT2), экспрессируемый в проксимальных почечных канальцах, отвечает за большую долю реабсорбции глюкозы, профильтрованной из просвета канальца. У пациентов с диабетом была продемонстрирована повышенная реабсорбция глюкозы в почках, которая может объяснять стойкое увеличение концентраций глюкозы в крови.
Канаглифлозин является ингибитором SGLT2. В результате ингибирования SGLT2 канаглифлозин снижает реабсорбцию

профильтрованной глюкозы и снижает почечный порог для глюкозы (RT_G), в результате чего у пациентов с диабетом 2 типа увеличивается выделение глюкозы с мочой (ВГМ), снижаются повышенные концентрации глюкозы в плазме благодаря действию по этому инсулин-независимому механизму. Увеличение ВГМ при ингибировании SGLT2 также приводит к осмотическому диурезу, при этом мочегонное действие вызывает снижение систолического артериального давления; увеличение ВГМ приводит к потере калорий и в результате снижается масса тела, как это было продемонстрировано в исследованиях у пациентов с диабетом 2 типа.

Действие канаглифлозина, направленное на увеличение ВГМ, с непосредственным снижением концентраций глюкозы в плазме является инсулинонезависимым. В клинических исследованиях с применением канаглифлозина наблюдалось улучшение на модели оценки гомеостаза функции бета-клеток (HOMA бета-клеток) и улучшение ответа на секрецию инсулина бета-клетками на смешанную стимуляцию при выполнении теста толерантности к пище.

В исследованиях 3 фазы применение канаглифлозина в дозе 300 мг один раз в день до еды приводило к более значительному снижению постпрандиальных колебаний уровня глюкозы по сравнению с применением дозы 100 мг один раз в день. Такое действие канаглифлозина в дозе 300 мг может быть отчасти обусловлено ингибированием SGLT1 кишечника (важного транспортера глюкозы в кишечнике), обусловленное транзиторными высокими концентрациями канаглифлозина в просвете кишечника до всасывания лекарственного средства (канаглифлозин является слабым ингибитором SGLT1 транспортера). В исследованиях не была продемонстрирована мальабсорбция глюкозы при применении канаглифлозина.

Фармакодинамические эффекты

После однократного или многократного перорального применения канаглифлозина у пациентов с диабетом 2 типа наблюдалось дозозависимое снижение RT_G и увеличение ВГМ. У пациентов с диабетом 2 типа, участвовавших в исследованиях 1 фазы, максимальное снижение среднего RT_G за 24 часа по сравнению с исходным уровнем, составлявшим 13 ммоль/л, наблюдалось при применении суточной дозы 300 мг до примерно 4 ммоль/л – 5 ммоль/л, исходя из чего можно предположить, что риск гипогликемии, связанной с лечением, низкий. Снижение RT_G приводило к увеличению ВГМ у пациентов с диабетом 2 типа, которые получали канаглифлозин в дозе 100 мг или 300 мг один раз в день, и в разных исследованиях 1 фазы находилось в диапазоне 77 г/день до 119 г/день; наблюдаемое ВГМ соответствует потере 308 - 476 ккал/день. Снижение RT_G и увеличение ВГМ сохранялось в течение 26-недельного периода применения препарата у пациентов с диабетом 2 типа. Наблюдалось умеренное увеличение (обычно < 400 мл – 500 мл) объема суточной мочи, но в течение нескольких дней применения препарата это значение уменьшалось. При применении канаглифлозина наблюдалось

транзиторное увеличение выделения мочевой кислоты с мочой (увеличивалось на 19 % по сравнению с исходным уровнем на 1 день, а затем снижалось до 6 % на 2 день и до 1 % на 13 день). Это сопровождалось стойким снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке примерно на 20 %.

Применение одной дозы 300 мг канаглифлозина перед приемом пищи смешанной калорийности пациентами с сахарным диабетом 2 типа вызывало задержку всасывания глюкозы в кишечнике и снижение постпрандиальной гликемии посредством ренального и экстраренального механизмов.

Клиническая эффективность и безопасность

В общей сложности 10 285 пациентов с диабетом 2 типа участвовали в девяти двойных слепых контролируемых исследованиях клинической эффективности и безопасности, которые проводились для оценки влияния препарата на контроль гликемии. Расовая принадлежность пациентов, получавших канаглифлозин, была следующей: 72 % - лица европеоидной расы, 16 % - лица монголоидной расы, 4 % - лица негроидной расы и 8 % - другие группы. 16 % пациентов были латиноамериканцами. Примерно 58 % пациентов были мужского пола. Средний возраст в целом составлял 59,6 лет (диапазон от 21 года до 96 лет), при этом возраст 3 082 пациентов составлял $\geq$ 65 лет, а возраст 510 пациентов - $\geq$ 75 лет. У 58 % пациентов индекс массы тела (ИМТ) составлял $\geq$ 30 кг/м^2. В программе клинических исследований у 1085 пациентов исходное значение рСКФ было от 30 мл/мин./1,73 м^2 до < 60 мл/мин./1,73 м^2.

Особые группы пациентов

В трех исследованиях, проведенных в особых группах пациентов (у лиц пожилого возраста, у пациентов с рСКФ было от 30 мл/мин./1,73 м^2 до < 50 мл/мин./1,73 м^2 и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким риском таких заболеваний), канаглифлозин добавляли к стабильной гипогликемической терапии, которую получали пациенты (диета, монотерапия или комбинированная терапия).

Лица пожилого возраста

В общей сложности 714 пациентов в возрасте $\geq$ 55 лет и $\leq$ 80 лет (227 пациентов в возрасте 65 лет и < 75 лет и 46 пациентов в возрасте 75 лет и $\leq$ 80 лет) с неадекватным контролем гликемии при проводимой терапии диабета (гипогликемические препараты и/или диета и физические упражнения) участвовали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью 26 недель. Статистически достоверные ($p < 0,001$) уровней HbA_{1c} по сравнению с плацебо, составляющие – 0,57 % и – 0,70 %, наблюдались при применении препаратов в дозе 100 мг и 300 мг соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные действия»).

Пациенты с рСКФ от 45 мл/мин /1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2

При сводном анализе пациентов (N = 721) с исходным значением рСКФ от 45 мл/мин /1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2, прием канаглифлозина обеспечил клинически значимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с

плацебо, продемонстрировав -0.47% при приеме 100 мг канаглифлозина и -0.52% при приеме 300 мг канаглифлозина. Пациенты с исходным значением рСКФ от 45 мл /мин /1,73 м до <60 мл/мин/1,73 м^2 прошли курс лечения канаглифлозином в дозировке 100 мг и 300 мг, что привело к уменьшению массы тела в процентном соотношении относительно показателей к плацебо к плацебо -1.8% и -2.0%, соответственно. Большинство пациентов с исходным значением рСКФ от 45 мл/мин/1,73 м^2 до <60 мл/мин/1,73 м^2 принимали инсулин и/или сульфонилмочевину (85% [614/721]). В связи с повышением гипогликемии, что закономерно, когда лекарственный препарат, не имеющий отношения к гипогликемии, добавляется к инсулину и/или сульфонилмочевине участились эпизоды/ случаи гипогликемии (смотри раздел «Побочные действия»).

Уровни глюкозы в плазме натощак

В четырех плацебоконтролируемых исследованиях применение канаглифлозина в виде монотерапии или в качестве дополнения к одному или двум пероральным гипогликемическим препаратам наблюдалось среднее снижение уровней ГПН относительно исходного уровня по сравнению с плацебо на -1,2 ммоль/л – -1,9 ммоль/л для канаглифлозина в дозе 100 мг и -1,9 ммоль/л - -2,4 ммоль/л для канаглифлозина в дозе 300 мг соответственно. Такое снижение сохранялось в течение периода терапии и было почти максимальным после первого дня лечения.

Постпрандиальная гликемия

Постпрандиальная глюкоза

При выполнении теста толерантности к пище применение канаглифлозина в виде монотерапии или в дополнение к одному или двум пероральным гипогликемическим препаратам было установлено снижение уровня постпрандиальной глюкозы относительно исходных значений по сравнению с плацебо на – 1,5 ммоль/л - -2,7 ммоль/л для канаглифлозина в дозе 100 мг один раз в день и – 2,1 ммоль/л - -3,5 ммоль/л для канаглифлозина в дозе 300 мг один раз в день соответственно в связи со снижением концентраций глюкозы до приема пищи и снижением постпрандиальных колебаний уровня глюкозы.

Масса тела

Канаглифлозин 100 мг и 300 мг в качестве монотерапии и в качестве двойной или тройной дополнительной терапии вызывал статистически значимое сокращение процентной массы тела за 26 недель, по сравнению с плацебо.

В двух 52-недельных активноконтролируемых исследованиях, в которых канаглифлозин сравнивался с глимепиридом и ситаглиптином, наблюдались длительно сохраняющиеся и статистически достоверные средние снижения массы тела в процентах при применении канаглифлозина в качестве дополнения к метформину, составлявшие – 4,2 % и – 4,7 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг один раз в день соответственно по сравнению с комбинированной терапией глимепиридом и метформином (1,0 %) и -2,5 % для канаглифлозина 300 мг один раз в день в комбинации с метформином и препаратом сульфонилмочевины по

сравнению с ситаглиптином в комбинации с метформином и препаратом сульфонилмочевины (0,3 %).

В подгруппе пациентов (N = 208), участвовавших в исследовании с активным контролем и двойной терапией метформином, у которых выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) и компьютерная томография (КТ) брюшной полости для анализа композиционного состава тела, было продемонстрировано, что примерно в двух третях случаев снижения массы тела при применении канаглифлозина были связаны с потерей жировой массы, при этом в равной степени исчезала висцеральная и абдоминальная жировая ткань. 211 пациентов из клинического исследования, проведенного у лиц старшего возраста, участвовали в исследовании с анализом композиционного состава тела с помощью ДРА. При этом было установлено, что примерно две трети случаев снижения массы тела, связанной с применением канаглифлозина, были связаны со снижением жировых отложений по сравнению с плацебо. Значимых изменений плотности костной ткани в трабекулярных и кортикальных областях установлено не было.

Безопасность для сердечно-сосудистой системы

Был выполнен заранее запланированный промежуточный метаанализ рассматриваемых серьезных сердечно-сосудистых явлений в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, в которых участвовало 9 632 пациента с диабетом 2 типа, в том числе 4 327 пациентов (44,9 %) с сердечно-сосудистыми заболеваниями или подверженными высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, которые участвуют в продолжающемся исследовании у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Соотношение рисков для составной первичной конечной точки (время до наступления явления смерти от сердечно-сосудистой патологии, не летального инсульта, не летального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) при применении канаглифлозина (в общей сложности для обеих доз) по отношению к активным препаратам сравнения и плацебо составляло 0,91 (95 % ДИ: 0,68; 1,22); таким образом, данных за увеличение сердечно-сосудистого риска при применении канаглифлозина по отношению к препаратам сравнения установлено не было. Отношение рисков для канаглифлозина в дозе 100 мг и 300 мг было схожим.

Артериальное давление

В плацебо-контролируемых исследованиях, применение канаглифлозина в дозе 100 мг и 300 мг приводило к среднему снижению систолического артериального давления на -3,9 мм рт.ст. и -5,3 мм рт.ст. соответственно, по сравнению с плацебо (-0,1 мм), и в меньшей степени такое действие наблюдалось для диастолического артериального давления при этом средние изменения для канаглифлозина 100 мг и 300 мг составляли -2,1 мм рт.ст. и -2,5 мм рт.ст. соответственно, по сравнению с плацебо (-0,3 мм). Существенных изменений в частоте сердечных сокращений не было.

Пациенты с исходным уровнем HbA_{1c} > 10 % и ≤ 12 %

В исследовании с участием пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} > 10 % и ≤ 12 % при применении канаглифлозина в качестве монотерапии наблюдалось снижение значений HbA_{1c} по сравнению с исходными (без коррекции по плацебо) на -2,13 % и -2,56 % для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг соответственно.

Дети

Европейское агентство по оценке качества лекарственных средств предоставило право не приводить результаты исследований препарата Инвокана® у всех подгрупп детей с диабетом 2 типа (информация о применении у детей представлена в разделе «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Улучшение гликемического контроля при лечении сахарного диабета типа 2 у взрослых пациентов:

- для которых диета и физические нагрузки не обеспечивают адекватного гликемического контроля и применение метформина считается нецелесообразным или противопоказанным.
- в качестве дополнительного средства с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, когда они совместно с диетой и физическими нагрузками не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Способ применения и дозы

Инвокана® следует принимать перорально один раз в день, желательно до первого приема пищи.

Взрослые (≥ 18 лет)

Рекомендуемая начальная доза Инвокана® составляет 100 мг один раз в день. Пациенты, хорошо переносящие 100 мг препарата один раз в день, у которых расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин./1,73 $м^2$ или клиренс креатинина (CrCl) ≥ 60 мл/мин., и которым необходим более жесткий контроль уровня глюкозы в крови, доза препарата может быть увеличена до 300 мг один раз в день (см. раздел «Особые указания»).

Необходимо следить за увеличением дозы препарата для пациентов в возрасте ≥ 75 лет, пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, или других пациентов, для которых начальный диурез, вызванный приемом препарата Инвокана®, представляет риск (см. раздел «Особые указания»). Для пациентов, у которых замечена дегидратация, перед приемом препарата Инвокана® рекомендуется корректировать данное состояние (см. раздел «Особые указания»).

При применении препарата Инвокана® в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими секрецию (например, препаратами сульфонилмочевины), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность использования более низких доз

вышеуказанных препаратов (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Побочные действия»).

Пожилые пациенты в возрасте ≥ 65 лет

Следует принимать во внимание почечную функцию и риск дегидратации (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов, у которых значение рСКФ от 60 мл/мин./1,73 м^2 до < 90 мл/мин./1,73 м^2 или с от CrCl 60 мл/мин. до <90 мл/мин., регулировать дозу не нужно.

Пациентам, у которых значение рСКФ < 60 мл/мин./1,73 м^2 или с CrCl < 60 мл/мин. не следует назначать препарат Инвокана®. Для пациентов, хорошо переносящих препарат Инвокана®, у которых значение рСКФ все время меньше 60 мл/мин./1,73 м^2, или чей CrCl 60 мл/мин., 100 мг препарата Инвокана® назначают один раз в день. Прием препарата Инвокана® следует прекратить, если значение рСКФ постоянно меньше 45 мл/мин./1,73 м^2, или, у кого CrCl постоянно меньше 45 мл/мин. (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», «Особые указания», «Побочные действия»).

Препарат Инвокана® также не следует применять пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) или пациентам на диализе, поскольку таким пациентам препарат не эффективен (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Пациенты с печёночной недостаточностью

Для пациентов с легкой или умеренной степенью печёночной недостаточности регулировать дозу не нужно.

Не было изучено действие препарата препарат Инвокана® на пациентах с тяжелой степенью печёночной недостаточности, поэтому применение препарата таким пациентам не рекомендуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты детского возраста до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Инвокана® у детей до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Препарат Инвокана® следует принимать перорально один раз в день, желательно до первого приема пищи. Таблетки следует глотать полностью.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы ее следует принять, как только пациент осознает пропуск; двойную дозу в этот день принимать не следует.

Побочные действия

Сводные данные о профиле безопасности

Безопасность канаглифлозина изучалась у 10 285 пациентов с диабетом 2 типа, в том числе у 3139 пациентов, принимавших 100 мг канаглифлозина и 3506 пациентов, принимавших 300 мг канаглифлозина, которые получали препарат во время девяти двойных слепых контролируемых клинических исследованиях 3 фазы.

Первичная оценка безопасности и переносимости выполнялась при сводном анализе (N=2313) четырех 26-недельных плацебоконтролируемых клинических исследований (с монотерапией и вспомогательной терапией метформином, метформином и сульфонилмочевиной, метформином и пиоглитазоном). Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями во время лечения были гипогликемия при комбинированной терапии с инсулином или препаратами сульфонилмочевины, вульвовагинальный кандидоз, инфекции мочевыводящих путей и полиурия или поллакиурия (т.е. частое мочеиспускание). Нежелательные реакции, послужившие причиной отмены терапии, и которые наблюдались у ≥ 0,5 % всех пациентов, получавших канаглифлозин в этих исследованиях, включали вульвовагинальный кандидоз (0,7 % женщин) и баланит или баланопостит (0,5 % мужчин). Был выполнен дополнительный анализ данных по безопасности (в том числе с учетом долговременных данных), полученных в течение всей программы исследований канаглифлозина (плацебо- и активноконтролируемых) для оценки сообщаемых нежелательных явлений для установления нежелательных реакций (см. таблицу 1) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Табличный перечень побочных действий

Побочные действия, получены при сводном анализе четырех 26-недельных плацебоконтролируемых исследований (n = 2 313), описанных выше. Перечисленные далее побочные действия распределены по частоте возникновения и системно-органным классам (СОК). Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), неизвестной частоты (не может быть установлено, исходя из имеющихся данных).

Очень часто

- гипогликемия в сочетании с инсулином или препаратами сульфонилмочевины
- вульвовагинальный кандидоз**[g]

Часто

- запор, жажда[b], тошнота
- полиурия или поллакиурия[f], инфекция мочевыделительной системы (пиелонефрит и уросепсис сообщалось в постмаркетинговых исследованиях)
- баланит или баланопостит**[h]
- дислипидемия[i], повышение гематокрита**[j]

Нечасто

- обезвоживание*
- постуральное головокружение*, обморок*
- пониженное давление*, ортостатическая гипотензия*
- сыпь[c], крапивница

- нарушение функции почек (в основном, уменьшение объема межклеточной жидкости)
- повышение уровня креатинина в крови**[k], повышение уровня мочевины в крови**[l], повышение уровня калия в крови**[m], повышение уровня фосфатов в крови[n]
- переломы костей[e]

Редко

- анафилактические реакции
- диабетический кетоацидоз
- ангионевротический отек[d]

* связанные с дегидратацией, см. раздел «Особые указания»

**- см. раздел «Особые указания»

[a] Профили безопасности, установленные в отдельных опорных исследованиях (в том числе в исследованиях у пациентов с умеренным нарушением функции почек; у лиц старшего возраста (≥ 55 лет и ≤ 80 лет): у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии), в целом соответствовали нежелательным реакциям, перечисленным в этой таблице;

[b] жажда включает термины «жажда», «сухость во рту» и «полидипсия»;

[c] сыпь включает термины «эритематозная», «генерализованная сыпь», «макулезная сыпь», «макуло-папулезная сыпь», «папулезная сыпь», «зудящая сыпь» и «везикулезная сыпь»;

[d] на основа постмаркетинговых исследований

[e] о переломах сообщалось у 0,7 % и 0,6 % пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и 300 мг соответственно, по сравнению с 0,3 % в группе плацебо. См. раздел «Переломы» далее для получения дополнительной информации;

[f]- полиурия и поллакиурия включает термины «полиурия», «поллакиурия», «императивные позывы к мочеиспусканию», «никтурия» и «увеличение выведения мочи»;

[g]- вульвовагинальный кандидоз включает термины «вульвовагинальный кандидоз», «вульвовагинальная грибковая инфекция», «вульвовагинит», «вагинальные инфекции», «вульвит» и «грибковая инфекция половых органов»;

[h]- баланит или баланопостит включает термины «баланит», «баланопостит», «кандидозный баланит» и «грибковая инфекция половых органов»;

[i]– среднее процентное увеличение от исходного уровня для канаглифлозина в дозе 100 мг и 300 мг по сравнению с плацебо соответственно составляло: общий холестерин 3,4 % и 5,2 % по сравнению с 0,9 %, холестерин ЛПВП 9,4 % и 10,3 % по сравнению с 4,0 %; холестерин ЛПНП 5,7 % и 9,3 % по сравнению с 1,3 %; холестерин не ЛПВП 2,2 % и 4,4 % по сравнению с 0,7 %; триглицериды 2,4 % и 0,0 % по сравнению с 7,6 %.

[к] среднее изменение гематокрита по сравнению с исходным уровнем составляло 2,4 % и 2,5 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно, по сравнению с 0,0 % для плацебо;

[j]- среднее изменение гематокрита по сравнению с исходным уровнем составляло 2,4 % и 2,5 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно, по сравнению с 0,0 % для плацебо;

[k]- среднее процентное изменение уровня креатинина составляло 2,8 % и 4,0 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно по сравнению с 1,5 % для плацебо;

[l]- среднее процентное изменение уровня азота мочевины крови по сравнению с исходным уровнем составляло 17,1 % и 18,0 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно по сравнению с 2,7 % для плацебо;

[m]- среднее процентное изменение уровня калия в крови составляло 0,5 % и 1,0 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг соответственно по сравнению с 0,6 % для плацебо;

[n]- среднее процентное изменение уровня фосфата в сыворотке составляло 3,6 % и 5,1 % для канаглифлозина 100 мг и 300 мг по сравнению с 1,5 % для плацебо.

Описание отдельных неблагоприятных реакций

Неблагоприятные реакции, связанные с дегидратацией

При сводном анализе данных четырех 26-недельных плацебоконтролируемых исследований частота возникновения всех нежелательных реакций, связанных с дегидратацией (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотония, дегидратация и обморок) составляла 1,2 % для групп канаглифлозина 100 мг, 1,3 % для групп канаглифлозина 300 мг и 1,1 % для групп плацебо. Частота возникновения при применении канаглифлозина в двух активноконтролируемых исследованиях была схожей с наблюдавшейся для препаратов сравнения.

В исследовании, посвященному оценке сердечно-сосудистой системы, в котором участвовали главным образом пациенты старшего возраста с более частым возникновением осложнений диабета, частота возникновения нежелательных реакций, связанных с дегидратацией, составляла 2,8 % в группе канаглифлозина 100 мг, 4,6 % в группе канаглифлозина 300 мг и 1,9 % в группе плацебо.

Для оценки факторов риска этих нежелательных реакций был выполнен более масштабный сводный анализ (N = 9 439) пациентов, которые участвовали в восьми контролируемых исследованиях 3 фазы с применением обеих доз канаглифлозина. При этом сводном анализе у пациентов, получавших петлевые диуретики, у пациентов с исходным уровнем рСКФ 30 мл/мин/1,73 м^2 - < 60 мл/мин/1,73 м^2 и у пациентов в возрасте ≥ 75 лет как правило частота возникновения этих нежелательных реакций была выше. У пациентов, получавших диуретики, частота возникновения составляла 3,2 % в группе канаглифлозина 100 мг и 8,8 % в группе канаглифлозина 300 мг по сравнению с 4,7 % в контрольной группе. У пациентов с исходной рСКФ 30 мл/мин/1,73 м^2 - < 60 мл/мин/1,73 м^2 или клиренсом креатинина от 30 до < 60 мл/мин частота возникновения составляла 4,8 % при применении канаглифлозина 100 мг и 8,1 % при применении канаглифлозина 300 мг по сравнению с 2,6 % в контрольной группе. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет частота возникновения составляла 4,9 % при применении канаглифлозина 100 мг и 8,7 % в группе канаглифлозина 300 мг по сравнению с 2,6 % в контрольной группе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

В исследовании, посвященном патологии сердечно-сосудистой системы, и в более масштабном сводном анализе частота отмены терапии в связи с возникновением нежелательных реакций, связанных с дегидратацией, и серьезных нежелательных реакций, связанных с дегидратацией, в группе канаглифлозина не была выше.

Гипогликемия при дополнительной терапии инсулином или стимуляторами секреции инсулина

Частота возникновения гипогликемии была низкой (примерно 4 %) во всех группах лечения, в том числе в группе плацебо при монотерапии или при дополнении к метформину. При добавлении канаглифлозина к применению инсулина гипогликемия наблюдалась у 49,3 %, 48,2 % и 36,8 % пациентов, получавших 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо соответственно, а тяжелая гипогликемия возникала у 1,8 %, 2,7 % и 2,5 % пациентов, получавших 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо соответственно. При добавлении канаглифлозина к лечению препаратами сульфонилмочевины гипогликемия наблюдалась у 4,1 %, 12,5 % и 5,8 % пациентов, получавших 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Лекарственные взаимодействия»).

Грибковые инфекции половых органов

О возникновении вульвовагинального кандидоза (в том числе вульвовагинита и вульвовагинальной грибковой инфекции) сообщалось у 10,4 % и 11,4 % женщин, получавших 100 мг канаглифлозина и 300 мг канаглифлозина соответственно по сравнению с 3,2 % женщин, получавших плацебо. Большинство случаев вульвовагинального кандидоза возникли в течение первых четырех месяцев лечения канаглифлозином. Из женщин, принимающих канаглифлозин, у 2,3 % наблюдалось более одного случая инфекции. В целом 0,7 % из всех женщин прекратили принимать канаглифлозин из-за возникновения вульвовагинального кандидоза (см. раздел «Особые указания»).

О кандидозном баланите или баланопостите сообщалось у 4,2 % и 3,7 % мужчин, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и канаглифлозин в дозе 300 мг соответственно по сравнению с 0,6 % мужчин, получавших плацебо. Из мужчин, получавших канаглифлозин, у 0,9 % наблюдалось более одного случая инфекции. В целом 0,5 % мужчин канаглифлозин был отменен из-за кандидозного баланита или баланопостита. В редких случаях сообщалось о фимозе и иногда выполнялось иссечение крайней плоти (см. раздел «Особые указания»).

Инфекции мочевыводящих путей

О возникновении инфекций мочевыводящих путей чаще сообщалось при применении канаглифлозина в дозе 100 мг и 300 мг (5,9 % по сравнению с 4,3 % соответственно) по сравнению с 4,0 % в группе плацебо. В большинстве случаев инфекции были легкими или умеренными, и увеличения частоты возникновения серьезных нежелательных реакций не наблюдалось. Пациенты отвечали на стандартную терапию при продолжении лечения канаглифлозином.

Переломы

В исследовании с участием лиц с сердечно-сосудистой патологией из 4 327 пациентов с известным или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний частота переломов костей составляла 1,6, 1,6 и 1,1 на 100 пациенто-лет воздействия канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и плацебо соответственно, при этом

наблюдался дисбаланс переломов, которые сначала возникали в течение первых 26 недель терапии. В других исследованиях при диабете 2 типа с применением канаглифлозина, в котором участвовало около 5 800 пациентов из общей популяции лиц с диабетом, не наблюдалось различий риска переломов по сравнению с контрольной группой. Через 104 недели лечения канаглифлозин не оказывал неблагоприятного воздействия на минеральную плотность костной ткани.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

При сводном анализе восьми плацебо-контролируемых и активно-контролируемых исследований, профиль безопасности препарата у пожилых лиц в целом был схожим с наблюдавшимся у лиц более молодого возраста.

У пациентов в возрасте ≥ 75 лет частота возникновения нежелательных реакций, связанных с дегидратацией (таких как постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотония), была выше и составляла 4,9 %, 8,7 % и 2,6 % при применении канаглифлозина 100 мг, канаглифлозина 300 мг и в контрольной группе соответственно. Уменьшение рСКФ (-3.6% -5.2% и) при приеме 100 мг и 300 мг канаглифлозина соответственно, в контролируемой группе этот показатель составлял (-3.0%) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью (рСКФ < 60 мл/мин./1,73 м^2 или *CrCl < 60 мл/мин.)*

Среди пациентов с исходным значением рСКФ < 60 мл/мин./1,73 м^2 или CrCl < 60 мл/мин. чаще встречались неблагоприятные реакции, связанные с дегидратацией (напр., постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, пониженное давление) в количестве 4,7%, 8,1% и 1,5% среди принимающих 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо, соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Число пациентов с повышенным сывороточным калием было больше среди пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, и составило 7,5%, 12,3% и 8,1% среди принимающих 100 мг канаглифлозина, 300 мг канаглифлозина и плацебо, соответственно. В целом, изменения были временными и не требовали особого лечения.

Повышение уровня креатинина сыворотки на 10-11 % и BUN приблизительно на 12% наблюдалось среди пациентов, принимающих обе дозы канаглифлозина. Соотношение пациентов с большим уменьшением значения рСКФ (> 30%) в любой момент во время лечения составило 9,3%, 12,2% и 4,9% среди принимающих 100 мг, 300 мг канаглифлозина и плацебо, соответственно. В конце исследования снижение этого значения наблюдалось у 3,0% пациентов, принимавших 100 мг канаглифлозина , 4,0% — среди принимавших 300 мг, и 3,3% — плацебо (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказания

- гиперчувствительность к канаглифлозину или любому другому компоненту препарата
- беременность и период лактации (эффективность и безопасность не установлены)
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Лекарственные взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

Канаглифлозин может усилить действие диуретиков, а также увеличить риск дегидратации и гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как препараты сульфонилмочевины, могут вызывать гипогликемию.

Следовательно, для снижения риска гипогликемии необходимо снизить дозу инсулина или стимулятора секреции инсулина при совместном применении с канаглифлозином (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные действия»).

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние *других лекарственных препаратов на канаглифлозин*

Метаболизм канаглифлозина осуществляется главным образом в результате конъюгации с глюкуронидами, опосредованной УДФ-глюкуронилтрансферазой 1A9 (UGT1A9) и 2B4 (UGT2B4). Канаглифлозин переносится Р-гликопротеином (P-gp) и белком резистентности рака молочной железы (BCRP).

Индукторы ферментов (такие как зверобой [*Hypericum perforatum*], рифампицин, барбитураты, фенитоин, карбамазепин, ритонавир, эфавиренз) могут приводить к снижению воздействия канаглифлозина. После одновременного применения канаглифлозина и рифампицина (индуктора различных активных транспортеров и ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств), наблюдалось снижение системных концентраций канаглифлозина на 51 % и 28 % (площадь по кривой, AUC) и максимальной концентрации (Cmax). Такое снижение может приводить к снижению эффективности канаглифлозина.

При необходимости одновременного применения индуктора этих УДФ-ферментов и транспортных белков и канаглифлозина необходимо контролировать уровни глюкозы для оценки ответа на канаглифлозин. Если же необходимо применение индуктора этих УДФ-ферментов вместе с канаглифлозином, дозу увеличивают до 300 мг один раз в день, в случае хорошей переносимости пациентами 100 мг канаглифлозина один раз в день, значение их рСКФ $\geq$ 60 мл/мин./1,73 м^2 или CrCl $\geq$ 60 мл/мин., и им требуется дополнительный контроль уровня глюкозы в крови. Для пациентов, у которых значение рСКФ от 45 мл/мин./1,73 м^2 и меньше 60 мл/мин./1,73 м^2 или CrCl от 45 мл/мин. и меньше 60 мл/мин., и которые

принимают 100 мг канаглифлозина, а также проходят сопутствующую терапию УДФ-ферментным стимулятором, и которым требуется дополнительный контроль уровня глюкозы в крови, следует рассмотреть возможность применения других видов терапии для снижения уровня глюкозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
Холестирамин может потенциально снизить концентрации канаглифлозина. Канаглифлозин следует принимать как минимум за час до или через 4-6 часов после применения секвестрантов жёлчных кислот для сведения к минимуму влияния на их всасывание.
Исследования совместимости показали, что метформин, гидрохлортиазид, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и левоноргестрол), циклоспорин и/или пробенецид не влияют на фармакокинетику канаглифлозина.
Влияние канаглифлозина на другие лекарственные препараты
Дигоксин: одновременное применение канаглифлозина в дозе 300 мг один раз в день в течение 7 дней с однократным применением 0,5 мг дигоксина с последующим применением дозы 0,25 мг в день в течение 6 дней приводило к увеличению AUC дигоксина на 20 % и увеличением Cmax на 36 %, вероятно в результате ингибирования P-gp. Было установлено, что канаглифлозин ингибирует P-gp *in vitro*. За пациентами, принимающими дигоксин и другие сердечные гликозиды (например, дигитоксин), должно осуществляться соответствующее наблюдение.
Дабигатран: совместное применение канаглифлозина (слабого ингибитора P-gp) и дабигатрана этексилата (субстрат P-gp) не изучено. Так как в присутствии канаглифлозина концентрации дабигатрана могут увеличиваться, при одновременном применении дабигатрана и канаглифлозина необходимо контролировать состояние пациента (для исключения признаков кровотечения или анемии).
Симвастатин: совместное применение 300 мг канаглифлозина один раз в день в течение 6 дней и однократное применение 40 мг симвастатина (субстрата CYP3A4) приводило к увеличению AUC симвастатина на 12 % и увеличению Cmax на 9%, также увеличению AUC симвастатиновой кислоты на 18 % и увеличению Cmax симвастатиновой кислоты на 26 %. Такое увеличение концентраций симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.
Нельзя исключить ингибирование белка резистентности рака молочной железы (BCRP) под действием канаглифлозина на уровне кишечника, и в связи с этим возможно увеличение концентрации лекарственных средств, транспорт которых осуществляется BCRP, например, некоторых статинов, таких как розувастатин и некоторых противоопухолевых лекарственных средств.
В исследованиях по изучению взаимодействий канаглифлозин в равновесных концентрациях не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрола), глибенкламида, парацетамола, гидрохлортиазида и варфарина.

Взаимодействие с лекарственными средствами/влияние на результаты лабораторных исследований

Количественное определение 1,5-АГ

Увеличение выведения глюкозы с мочой при применении канаглифлозина может приводить к установлению заниженных уровней 1,5-ангидроглюцита (1,5-АГ), в результате чего исследования 1,5-АГ утрачивают достоверность в оценке контроля гликемии. В связи с этим, количественное определение 1,5-АГ не должно применяться как метод оценки контроля гликемии у пациентов, получающих препарат Инвокана®. Для получения более детальной информации, рекомендуется связываться с конкретными производителями тест-систем для определения 1,5-АГ.

Особые указания

Общие

Применение канаглифлозина не изучалось у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, поэтому не рекомендуется назначать его данной категории пациентов.

Препарат нельзя использовать для лечения диабетического кетоацидоза, так как такое лечение не будет эффективным в данных клинических обстоятельствах.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Эффективность канаглифлозина зависит от почечной функции, и эффективность снижается у пациентов, имеющих умеренно выраженную почечную недостаточность и, скорее всего, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Способы применения и дозы»).

У пациентов с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2 или клиренсом креатинина < 60 мл/мин, стало известно о более высокой частоте побочных реакций, связанных с уменьшением объема межклеточной жидкости (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия), особенно с применением 300 мг дозы. Кроме того, у таких больных было зарегистрировано больше случаев повышения калия и большее увеличение сывороточного креатинина и азота мочевины крови (АМК) (см. раздел «Побочные эффекты»).

Таким образом, доза канаглифлозина должна быть ограничена до 100 мг один раз в день у пациентов с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин / 1,73 м^2 или клиренсом креатинина < 60 мл/мин, и канаглифлозин не должен использоваться пациентами с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации < 45 мл/мин /1,73 м^2 или клиренсом креатинина <45 мл/мин (см. раздел «Способы применения и дозы»). Канаглифлозин не изучался в случаях с тяжелой почечной недостаточностью (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м^2 или клиренс креатинина < 30 мл/мин) или абсолютной почечной недостаточностью.

Мониторинг функции почек рекомендуется осуществлять следующим образом:

- До начала приема канаглифлозина и, как минимум, один раз в год, в дальнейшем (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочные эффекты», «Фармакокинетика» и «Фармакодинамика»)
- До начала приема сопутствующих лекарственных средств, которые могут уменьшить почечную функцию и впоследствии периодически
- Для почек, функция которых приближается к средней почечной недостаточности, по крайней мере, от 2 до 4 раз в год. Если функция почек постоянно падает ниже рассчитанной скорости клубочковой фильтрации 45 мл/мин /1,73 $м^2$ или клиренса креатинина < 45 мл/мин, лечение канаглифлозином должно быть прекращено.

Применение у пациентов, подверженных риску возникновения нежелательных реакций, связанных с дегидратацией

В связи с механизмом действия канаглифлозин в результате увеличения выведения глюкозы с мочой (ВГМ), вызывает осмотический диурез, в результате чего возможно снижение внутрисосудистого объема и снижение артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). В контролируемых клинических исследованиях канаглифлозина увеличение частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с дегидратацией (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия или гипотензия), наблюдалось чаще в течение первых трех месяцев при применении дозировки 300 мг.

Особую осторожность при применении данного препарата должны проявлять у пациентов, для которых канаглифлозин-индуцированное падение артериального давления может представлять опасность. Особенно у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых значение рСКФ < 60 мл/мин./1,73 $м^2$, пациентов, которые проходят гипотензивную терапию и имеют гипотензию в анамнезе, принимающих диуретики или пожилые (в возрасте 65 лет и старше).

В связи с дегидратацией в течение первых 6 недель после начала лечения канаглифлозином наблюдалось, как правило, небольшое среднее снижение рСКФ. У пациентов, восприимчивых к большему снижению внутрисосудистого объема, как это описано выше, иногда определялось более значительное снижение рСКФ (> 30 %), но впоследствии рСКФ увеличивалось, и временная отмена канаглифлозина требовалась в редких случаях (см. раздел «Побочные действия»).

Пациентам необходимо порекомендовать сообщать о возникновении симптомов дегидратации. Канаглифлозин не рекомендован пациентам, принимающим петлевые диуретики (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), или, страдающим дегидратацией, например, в связи с острым заболеванием (таким как желудочно-кишечное заболевание).

Применение канаглифлозина не рекомендуется у пациентов, получающих петлевые диуретики (см. раздел «Лекарственные взаимодействия») или у лиц с дегидратацией, например, в связи с острым заболеванием (например, желудочно-кишечного тракта).

Для пациентов, принимаемых препарат Инвокана®, в случае наступления интеркуррентных условий, которые могут приводить к дегидратации (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), необходимо тщательно контролировать степень обезвоживания (например, физическое обследование, контроль артериального давления, лабораторные исследования, в том числе оценка функции почек) и уровни электролитов сыворотки. У пациентов, у которых во время терапии препаратом Инвокана® возникла дегидратация, необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Инвокана® до нормализации состояния. В случае отмены препарата рекомендуется контролировать уровни глюкозы чаще.

Диабетический кетоацидоз

В клинических и постмаркетинговых исследованиях у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая канаглифлозин сообщалось о редких случаях развития диабетического кетоацидоза (ДКА), включая случаи ДКА, представляющие угрозу для жизни. В ряде случаев, были описаны атипичные состояния, с умеренным повышением концентрации глюкозы в крови не выше 14 ммоль/л (250 мг дл). Частота развития ДКА на фоне приема более высоких доз канаглифлозина неизвестна.

Необходимо учитывать риск развития диабетического кетоацидоза в случаях развития неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, спутанность сознания, необычная усталость или сонливость. В случае возникновения этих симптомов, пациентов необходимо немедленно обследовать на предмет кетоацидоза, независимо от уровня глюкозы в крови.

В случае подозрения на развитие ДКА, а также в случае его выявления, пациентам следует немедленно прекратить лечение препаратом Инвокана®.

Лечение следует временно приостановить у пациентов, госпитализированных по поводу обширного оперативного вмешательства или обострения серьезных заболеваний. В обоих случаях, после стабилизации состояния пациента, лечение препаратом Инвокана® можно возобновить.

Перед началом лечения препаратом Инвокана® следует учесть все отмеченные в анамнезе пациента факторы, которые могу привести к развитию кетоацидоза.

К таким факторам относятся:

● истощение резервов бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом у взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе)

● состояния, связанные с ограничением приема пищи или вызывающие тяжелое обезвоживание

● пациенты, которым была снижена доза инсулина

● пациенты, которым показано увеличение дозы инсулина в связи с развитием острой патологии, хирургическим вмешательством или злоупотреблением алкоголя

Следует с осторожностью назначать ингибиторы SGLT2 таким пациентам.

Не рекомендуется возобновлять лечение ингибитором SGLT2 в случае предшествующего развития ДКА на фоне применения ингибиторов SGLT2 до выявления и устранения всех явных провоцирующих факторов.

Безопасность и эффективность канаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа не были установлены и применение препарата Инвокана® у пациентов с сахарным диабетом 1 типа не рекомендуется. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что ДКА чаще развивается у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, принимающих ингибиторы SGLT2.

Повышенный гематокрит

При применении канаглифлозина наблюдалось повышение гематокрита (см. раздел «Побочные действия»), поэтому у пациентов с уже повышенным гематокритом следует соблюдать осторожность.

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Лица пожилого возраста могут быть подвержены более высокому риску дегидратации, они с большей вероятностью получают диуретики и у них чаще наблюдается нарушения функции почек. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет при применении канаглифлозина чаще сообщалось о возникновении нежелательных реакций, связанных с дегидратацией (например, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотония). Кроме того, у таких пациентов сообщалось о более значительном снижении рСКФ (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные действия»).

Грибковые инфекции половых органов

В связи с механизмом действия канаглифлозина, опосредованного натрий-зависимым котранспортером глюкозы 2 (SGLT2), ингибирование с увеличением уровней ВГМ в клинических исследованиях с применением канаглифлозина сообщалось о случаях вульвовагинального кандидоза у женщин и баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочные действия»). У мужчин и женщин с грибковыми инфекциями половых путей в анамнезе больше вероятность возникновения инфекций. Баланит или баланопостит наблюдался главным образом у мужчин, не подвергавшихся обрезанию. В редких случаях сообщалось о появлении фимоза и иногда выполнялось иссечение крайней плоти. Большинство пациентов с грибковыми инфекциями половых путей получали местные противогрибковые препараты по назначению медицинского работника или использовали их самостоятельно без отмены препарата Инвокана®.

Сердечная недостаточность

Опыт применения препарата у лиц с сердечной недостаточностью III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничен, а клинические исследования канаглифлозина при сердечной недостаточности IV класса по NYHA не проводились.

Лабораторное исследование мочи
В связи с механизмом действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих препарат Инвокана®, будет определяться глюкоза в моче.
Непереносимость лактозы
Таблетки содержат лактозу. Пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не следует принимать этот лекарственный препарат.
Беременность
Нет данных об использовании канаглифлозина беременными женщинами.
В исследованиях у животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Препарат Инвокана® не следует применять во время беременности. При установлении беременности лечение препаратом Инвокана® должно быть прекращено.
Кормление грудью
Неизвестно, выделяется ли канаглифлозин и/или его метаболиты в материнское молоко.
Доступные фармакодинамические/токсикологические данные, полученные у животных, свидетельствуют о том, что канаглифлозин/метаболиты выводятся с молоком, и о возникновении фармакологически опосредованных эффектов у потомства, находящегося на грудном вскармливании и у незрелых особей крыс, подвергавшихся воздействию канаглифлозина. Нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей. Препарат Инвокана® не следует применять в период лактации.
Фертильность
Влияние канаглифлозина на репродуктивную функцию человека не изучено.
В исследованиях у животных не наблюдалось влияния канаглифлозина на фертильность.
Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Препарат Инвокана® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и управлению механизмами.
Тем не менее, пациенты должны быть проинформированы о возможном риске гипогликемии при применении препарата Инвокана® в качестве вспомогательной терапии с инсулином или стимуляторами секреции инсулина, а также об увеличении риска возникновения нежелательных реакций, связанных с дегидратацией, таких как постуральное головокружение (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания» и «Побочные действия»).

Передозировка
Однократное применение канаглифлозина в дозах до 1600 мг у здоровых лиц и применение канаглифлозина в дозе 300 мг два раза в день в течение 12 недель у пациентов с диабетом 2 типа в целом хорошо переносилось.
Терапия

В случае передозировки препаратом целесообразно проводить стандартную поддерживающую терапию, напр., предпринимать меры, направленные на выведение не всосавшегося вещества из желудочно-кишечного тракта, контролировать клиническое состояние и оказывать медицинскую помощь, исходя из клинического состояния пациента. Наиболее эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ. Канаглифлозин лишь незначительной степени выводился в течение 4-часового сеанса гемодиализа. Не предполагается, что канаглифлозин будет выводиться при перитонеальном диализе.

Форма выпуска и упаковка
По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.
По 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения
2 года
Не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель/Упаковщик
Янссен-Силаг С.п.А., Италия
Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти 23

Владелец регистрационного удостоверения:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:
филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com