

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «15» июня 2018 г.  
№ N015564; N015565

**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 (E171), макрогол/полиэтиленгликоль 3350, тальк, железа оксид желтый (E172).

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 (E171), 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**

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Средства для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты для перорального приема. Ингибитор натрий - зависимого переносчика глюкозы 2 типа. Канаглифлозин.

Код АТХ А10ВК02

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика канаглифлозина у здоровых людей схожа с фармакокинетикой канаглифлозина пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После однократного приема внутрь 100 мг и 300 мг 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  $\pm$  стандартное отклонение) составил  $10.6 \pm 2.13$  часа и  $13.1 \pm 3.28$  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 83.5 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 значительно не изменяется у пациентов с нарушениями функций почек и печени.

#### *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.

#### *Выведение*

После однократного перорального применения [<sup>14</sup>C] канаглифлозина, 41.5 %, 7.0 % и 3.2 % принятой радиоактивной дозы выделялось с калом в виде канаглифлозина, гидроксированного 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 после внутривенного введения составляет около 192 мл/мин.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Значение  $C_{\max}$  канаглифлозина умеренно увеличивалось у 13 %, 29 % и 29 % пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функций почек, чего не наблюдалось у пациентов, находившихся на гемодиализе. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функций почек значение AUC канаглифлозина в плазме было выше примерно на 17 %, 63 % и 50 % соответственно, но у лиц с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) и 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  $AUC_{\infty}$  канаглифлозина составляли соответственно 107 % и 110 % у лиц с нарушениями функции печени класса А по Чайлд-Пью (легкая степень нарушений функций печени), и

соответственно 96 % и 111 % у лиц с нарушениями функции печени класса В по Чайлд-Пью (умеренная степень нарушений функций печени) 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*

Были проведены исследования, характеризующие фармакокинетику и фармакодинамику канаглифлозина у детей и подростков от 10 до 18 лет с сахарным диабетом типа 2. Наблюдаемые фармакокинетические и фармакодинамические ответы согласуются с таковыми у взрослых пациентов.

#### *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<sub>G</sub>), 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 (НОМА бета-клеток) и улучшение ответа на секрецию инсулина бета-клетками на смешанную стимуляцию при выполнении теста толерантности к пище.

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*

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<sup>2</sup>. У 1085 пациентов исходное значение рСКФ было от 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.

#### *Особые группы пациентов*

В исследованиях, проведенных в особых группах пациентов (у лиц пожилого возраста, у пациентов с рСКФ было от 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> до  $< 50$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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*

Пациенты 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 ( $p < 0.001$ ) уровни HbA<sub>1c</sub>, составляющие - 0.57 % и -0.70 %, наблюдались при применении препаратов в дозе 100 мг и 300 мг соответственно.

#### *Пациенты с рСКФ от 45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> до $< 60$ мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>*

При сводном анализе пациентов (N = 721) с исходным значением рСКФ от 45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, прием канаглифлозина обеспечил клинически значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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.

#### *Уровни глюкозы в плазме натощак*

В 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 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.

Пациенты 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 мета-анализ рассматриваемых серьезных сердечно-сосудистых явлений в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, в которых участвовали пациенты с диабетом 2 типа, в том числе пациенты (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 $\leq 12\%$*

В исследовании с участием пациентов с исходным уровнем  $HbA_{1c} > 10\%$  и  $\leq 12\%$  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.

### **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**

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)  $\geq 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> или клиренс креатинина (CrCl)  $\geq 60$  мл/мин, и которым необходим более жесткий контроль уровня глюкозы в крови, доза препарата может быть увеличена до 300 мг один раз в день.

Необходимо следить за увеличением дозы препарата для пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, или других пациентов, для которых начальный диурез, вызванный приемом препарата Инвокана®, представляет риск.

Для пациентов, у которых замечена дегидратация, перед приемом препарата Инвокана® рекомендуется корректировать данное состояние. 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.

*Пожилые пациенты в возрасте  $\geq 65$  лет*

Следует принимать во внимание функцию почек и риск дегидратации.

*Пациенты с нарушениями функции почек*

Для пациентов, у которых значение рСКФ от 60 мл/мин./1.73 м<sup>2</sup> до  $< 90$  мл/мин./1.73 м<sup>2</sup> или с от CrCl 60 мл/мин. до  $< 90$  мл/мин, коррекция дозы не требуется.

Пациентам, у которых значение рСКФ  $< 60$  мл/мин./1.73 м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, или, у кого CrCl постоянно меньше 45 мл/мин.

Препарат Инвокана® также не следует применять пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) или пациентам на диализе, поскольку таким пациентам препарат не эффективен.

*Пациенты с нарушениями функции печени*

Для пациентов с нарушением функции печени с легкой или умеренной степенью коррекция дозы не требуется.

Не было изучено действие препарата препарат Инвокана® на пациентах с тяжелой степенью нарушения функции печени, поэтому применение препарата таким пациентам не рекомендуется.

*Пациенты детского возраста до 18 лет*

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

*Способ применения*

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 пациентов с диабетом 2 типа, в том числе у пациентов, принимавших 100 мг канаглифлозина и пациентов, принимавших 300 мг канаглифлозина, которые получали препарат во время клинических исследований.

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 сульфонилмочевинной, 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  $\geq 0.5$  % 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).

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

( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  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<sup>b</sup>, тошнота
- полиурия или поллакиурия<sup>f</sup>, инфекция мочевыделительной системы (пиелонефрит и уросепсис сообщалось в постмаркетинговых исследованиях)
- баланит или баланопостит\*\*h
- дислипидемия<sup>i</sup>, повышение гематокрита\*\*j

#### *Нечасто*

- обезвоживание\*
- постуральное головокружение\*, обморок\*
- пониженное давление\*, ортостатическая гипотензия\*
- сыпь<sup>c</sup>, 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<sup>n</sup>
- переломы костей<sup>e</sup>
- ампутация нижних конечностей (в основном пальца на ноге), особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний

#### *Редко*

- анафилактические реакции
- диабетический кетоацидоз\*\*
- ангионевротический отек<sup>d</sup>

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

\*\* см. раздел «Особые указания»

<sup>a</sup> Профили безопасности, установленные в отдельных опорных исследованиях (в том числе в исследованиях у пациентов с умеренным нарушением функции почек; у лиц старшего возраста ( $\geq 55$  лет и  $\leq 80$  лет): у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии), в целом соответствовали нежелательным реакциям, перечисленным в этой таблице;

<sup>b</sup> жажда включает термины «жажда», «сухость во рту» и «полидипсия»;

<sup>c</sup> сыпь включает термины «эритематозная сыпь», «генерализованная сыпь», «макулезная сыпь», «макуло-папулезная сыпь», «папулезная сыпь», «зудящая сыпь», «пустулезная сыпь» и «везикулезная сыпь»;

<sup>d</sup> на основа постмаркетинговых исследований

<sup>e</sup> 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» для получения дополнительной информации;

<sup>f</sup> полиурия и поллакиурия включает термины «полиурия», «поллакиурия», «императивные позывы к мочеиспусканию», «никтурия» и «увеличение выведения мочи»;

<sup>g</sup> вульвовагинальный кандидоз включает термины «вульвовагинальный кандидоз», «вульвовагинальная грибковая инфекция», «вульвовагинит», «вагинальные инфекции», «вульвит» и «грибковая инфекция половых органов»;

<sup>h</sup> баланит или баланопостит включает термины «баланит», «баланопостит», «кандидозный баланит» и «грибковая инфекция половых органов»;

<sup>i</sup> 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 %.

<sup>j</sup> 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;

<sup>k</sup> 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;

<sup>l</sup> 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;

<sup>m</sup> 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;

<sup>n</sup> 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, посвященном 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<sup>2</sup> - < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> и у пациентов в

возрасте  $\geq 75$  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<sup>2</sup> - < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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  $\geq 75$  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.

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 с 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.

*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.

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.

#### *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-сосудистных 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 ( $\geq 65$ 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  $\geq 75$  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%).

##### *Пациенты с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> или CrCl < 60 мл/мин)*

Среди пациентов с исходным значением рСКФ < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> или CrCl < 60 мл/мин чаще встречались неблагоприятные реакции, связанные с дегидратацией (например, 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.

Число пациентов с повышенным сывороточным калием было больше среди пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек, 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.

### **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**

#### *Фармакодинамические взаимодействия*

##### *Диуретики*

Канаглифлозин может усилить действие диуретиков, а также увеличить риск дегидратации и гипотензии.

##### *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.

#### *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 под кривой, AUC) и максимальной концентрации ( $C_{max}$ ). 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> и меньше 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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.

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  $C_{max}$  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  $C_{\max}$  на 9%, также увеличению AUC симвастатиновой кислоты на 18 % и увеличению  $C_{\max}$  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 левоноргестрала), 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 препарата Инвокана® 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 канаглифлозин.

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 функции почек, и эффективность снижается у пациентов, имеющих умеренно выраженную степень нарушения функции почек и, скорее всего, отсутствует у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек.

У пациентов с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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 дозы 300 мг. Кроме того, у таких пациентов было зарегистрировано больше случаев повышения калия и более высокие уровни сывороточного креатинина и азота мочевины крови (АМК).

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<sup>2</sup> или клиренсом креатинина  $< 60$  мл/мин, и канаглифлозин не должен применяться пациентами с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина  $< 45$  мл/мин. Канаглифлозин не изучался в случаях с тяжелой степенью нарушения функций почек (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> 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
- До начала приема сопутствующих лекарственных средств, которые могут уменьшить функцию почек и впоследствии периодически
- Для почек, функция которых приближается к средней степени нарушения функций почек, 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<sup>2</sup> 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. 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<sup>2</sup>, 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.

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

Для пациентов, принимаемых препарат Инвокана<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> возникла дегидратация, необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Инвокана<sup>®</sup> до нормализации состояния. В случае отмены препарата рекомендуется контролировать уровни глюкозы чаще.

#### *Диабетический кетоацидоз*

Сообщалось о редких случаях развития диабетического кетоацидоза (ДКА), включая случаи ДКА, представляющие угрозу для жизни и смертельные случаи у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая канаглифлозин. 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<sup>®</sup>.

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 могут 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 алкоголем

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, 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.

#### *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. 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®.

#### *Ампутация нижних конечностей*

В продолжающихся в настоящее время, долгосрочных клинических исследованиях канаглифлозина у пациентов с диабетом типа 2 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается увеличение числа случаев ампутации нижних конечностей (в основном пальца на ноге) у пациентов, получавших канаглифлозин.

Поскольку механизм данной реакции не был установлен, факторы риска, помимо общих факторов риска ампутации, неизвестны. Тем не менее, в качестве предупредительных мер следует более тщательно наблюдать за пациентами с более высоким риском ампутации и консультировать пациентов о важности регулярного профилактического ухода за ногами и поддержания адекватной гидратации. Также можно рассмотреть вопрос о прекращении лечения канаглифлозином у пациентов, у которых развились реакции, ведущие к ампутации, такие как язва кожи нижних конечностей, инфекция, остеомиелит или гангрена.

#### *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. 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.

Нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей. Препарат Инвокана® не следует применять в период лактации.

#### *Фертильность*

Влияние канаглифлозина на репродуктивную функцию человека не изучено.

*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.

#### **Передозировка**

Однократное применение канаглифлозина в дозах до 1600 мг 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.

#### *Лечение*

В случае передозировки препаратом целесообразно проводить стандартную поддерживающую терапию, например, предпринимать меры, направленные на выведение не всосавшегося вещества из желудочно-кишечного тракта, контролировать клиническое состояние и оказывать медицинскую помощь, исходя из клинического состояния пациента. Канаглифлозин лишь в 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°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении 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.

*Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей 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](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)