

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инвокана®

Регистрационный номер: ЛП-002977

Торговое наименование: Инвокана®

Международное непатентованное наименование: канаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

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

Активное вещество:

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

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

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

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

Активное вещество:

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

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

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

Описание

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

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

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

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

Код АТХ: A10BK02

Фармакологические свойства***Фармакодинамика***Механизм действия

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

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

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

По данным доклинических моделей сахарного диабета и клинических исследований, блокируя

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

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

канаглифлозина в дозе 300 мг 1 раз в день.

Гликемия натощак

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

Постпрандиальная гликемия

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

Функция бета-клеток

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

Фармакокинетика

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

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

Всасывание

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

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Выведение канаглифлозина посредством диализа было минимальным.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

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

Дети (< 18 лет)

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

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

Другие группы пациентов

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

Показания к применению

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

Противопоказания

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

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

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Дозировки

Рекомендованная начальная доза канаглифлозина составляет 100 мг раз в сутки. У пациентов, успешно переносящих дозу канаглифлозина в 100 мг раз в сутки и с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², либо клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин, нуждающихся в более строгом гликемическом контроле, доза может быть увеличена до 300 мг раз в сутки (см. раздел «Особые указания»). Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от рСКФ приведены в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации по коррекции доз^а

рСКФ (мл/мин/1,73 м2) или клиренс креатинина (мл/мин)	Общая суточная доза канаглифлозина
≥60	Начать с дозы в 100 мг. У пациентов, успешно переносящих дозу в 100 мг, которым требуется дополнительный гликемический контроль, дозу можно повысить до 300 мг.
От 30 до <60 ^б	Применять дозу 100 мг.
<30 ^{б, с}	У пациентов, уже получающих препарат Инвокана – продолжить приём в дозе 100 мг ^д . Приём препарата Инвокана начинать не следует.

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

^б Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов.

^с С отношением альбумина к креатинину в моче >300 мг/г.

^д Продолжать приём вплоть до проведения диализа или трансплантации почки.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы у пациентов в возрасте ≥75 лет, у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или других пациентов, у которых начальный индуцированный канаглифлозином диурез повышает риск нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»). У пациентов с достоверными признаками гиповолемии рекомендуется корректировка данного состояния до начала лечения канаглифлозином (см. раздел «Особые указания»).

При применении канаглифлозина в дополнение к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию (например, производными сульфонилмочевины), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность применения более низких доз вышеуказанных препаратов. (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Особые популяции

Пожилые пациенты (в возрасте ≥65 лет)

У пациентов пожилого возраста следует учитывать риск гиповолемии и нарушения функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции почек

В лечении диабетической нефропатии при рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м², в дополнение к стандартной терапии (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [АПФ] или блокаторами ангиотензиновых рецепторов [БАР]) следует использовать дозу канаглифлозина в 100 мг раз в сутки (см. таблицу 1). Поскольку у пациентов с умеренным нарушением функции почек антигипергликемическая эффективность канаглифлозина снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, она отсутствует, в случае необходимости в достижении более глубокого контроля гликемии следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. Рекомендации по снижению доз в зависимости от значений рСКФ приведены в таблице 1.

Нарушение функции печени

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

Применение канаглифлозина не изучено у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени и не рекомендовано в этой популяции (см. раздел «Фармакокинетика»).

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность канаглифлозина у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приёма внутрь.

Препарат Инвокана следует принимать внутрь раз в сутки, предпочтительно – до первого приёма пищи за соответствующий день. Таблетки следует глотать целиком.

В случае пропуска дозы её следует принять как можно быстрее после того, как пациент вспомнит об этом; вместе с тем, не следует принимать в тот же день двойную дозу.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Безопасность канаглифлозина была оценена у 22645 пациентов с сахарным диабетом типа 2, включая 13278 пациентов, получавших канаглифлозин, и 9367 пациентов, получавших терапию сравнения в 15 двойных слепых контролируемых исследованиях III и IV фаз. Всего 10134 пациента получали лечение в двух целенаправленных сердечно-сосудистых исследованиях при средней длительности терапии в 149 недель (223 недели в исследовании CANVAS и 94 недели в исследовании CANVAS-R), и 8114 пациентов получали лечение в 12 двойных слепых контролируемых клинических исследованиях III и IV фаз, при средней длительности терапии в 49 недель. В отдельном исследовании для изучения нефрологических исходов всего 4397 пациентов с СД2 и диабетической нефропатией получали терапию, средняя длительность которой составила 115 недель.

Предварительная оценка безопасности и переносимости была основана на анализе единого пула данных (n = 2313) четырёх 26-недельных плацебо-контролируемых клинических исследований (монотерапии и добавления к терапии метформином, метформином в комбинации с производными сульфонилмочевины, а также метформином и пиоглитазоном). Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями (НР) во время терапии были гипогликемия при применении препарата в комбинации с инсулином либо производным сульфонилмочевины, вульвовагинальный кандидоз, инфекции мочевыводящих путей, а также полиурия или поллакиурия (т.е. частые мочеиспускания). НР, приводившими к отмене терапии у $\geq 0,5\%$ от общего числа пациентов, получавших канаглифлозин в этих исследованиях, были вульвовагинальный кандидоз (0,7% пациенток женского пола), а также баланит или баланопостит (0,5% пациентов мужского пола). Для оценки наблюдавшихся НР были проведены дополнительные анализы безопасности (в том числе долгосрочных данных) на основании данных, полученных во всей программе клинических разработок канаглифлозина (как в плацебо-контролируемых, так и в исследованиях с активным контролем), с целью выявления НР (см. таблицу 2) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

НР, перечисленные в таблице 2, основанные на анализе единого пула данных плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем, описанных выше. НР, о которых было сообщено в ходе пострегистрационного применения канаглифлозина, также включены в эту таблицу. Перечисленные ниже НР классифицированы по частоте и системам органов. Категории частоты определяются согласно следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), с неизвестной частотой (нельзя определить на основании имеющихся данных).

Таблица 2: Список нежелательных реакций (по MedDRA) в виде таблицы, основанный на плацебо-контролируемых^e и исследованиях с активным контролем^e, а также на основании опыта пострегистрационного применения

Класс систем органов Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и паразитарные инвазии</i>	
очень часто	Вульвовагинальный кандидоз ^{b,j}

часто	Баланит или баланопостит ^{b,k} , инфекции мочевыводящих путей ^c (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения)
с неизвестной частотой	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^d
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
редко	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	
очень часто	Гипогликемия – при применении в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины ^c
нечасто	Обезвоживание ^a
редко	Диабетический кетоацидоз ^b
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
нечасто	Постуральное головокружение ^a , обморок ^a
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
нечасто	Гипотензия ^a , ортостатическая гипотензия ^a
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
часто	Запор, жажда ^f , тошнота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
нечасто	Фоточувствительность, сыпь ^g , крапивница
редко	Ангионевротический отёк
<i>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</i>	
нечасто	Перелом костей ^h
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
часто	Полиурия или поллакиурия ⁱ
нечасто	Почечная недостаточность (в основном – на фоне снижения объёма циркулирующей жидкости)
<i>Отклонения в результатах обследований</i>	

часто	Дислипидемия ^l , повышение гематокрита ^{b,m}
нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови ^{b,n} , повышение концентрации мочевины крови ^{b,o} , повышение концентрации калия в крови ^{b,p} , повышение концентрации фосфата в крови ^q
<i>Хирургические и иные медицинские процедуры</i>	
нечасто	Ампутации нижних конечностей (главным образом пальцев и средней части стопы), особенно у пациентов с высоким риском заболеваний сердца ^b

- ^a Связано с уменьшением объёма циркулирующей жидкости; см. раздел «Особые указания» и описание нежелательной реакции ниже.
- ^b См. раздел «Особые указания» и описание нежелательной реакции ниже.
- ^c См. описание нежелательной реакции ниже.
- ^d См. раздел «Особые указания».
- ^e Профили данных безопасности, основанные на индивидуальных регистрационных исследованиях (включая исследования у пациентов с умеренным нарушением функции почек; у пожилых пациентов [в возрасте от ≥ 55 лет до ≤ 80 лет]; у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым и нефрологическим риском) в целом соответствуют нежелательным реакциям, указанным в данной таблице.
- ^f Термин «жажда» включает следующие термины: жажда, сухость во рту и полидипсия.
- ^g Термин «сыпь» включает следующие термины: эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулёзная сыпь, папулёзная сыпь, сыпь с зудом, пустулёзная сыпь и везикулярная сыпь.
- ^h Связано с костными переломами; см. описание нежелательной реакции ниже.
- ⁱ Термины «полиурия» или «поллакиурия» включают следующие термины: полиурия, поллакиурия, частые мочеиспускания, никтурия, а также увеличение объёма отделяемой мочи.
- ^j Термин «вульвовагинальный кандидоз» включает следующие термины: вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинальная грибковая инфекция, вульвовагинит, вагинальная инфекция, вульвит и грибковая генитальная инфекция.
- ^k Термины «баланит» или «баланопостит» включают следующие термины: баланит, баланопостит, кандидозный баланит, а также грибковая инфекция половых органов.

- ¹ Средние проценты от исходных значений для сравнения канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг с плацебо, соответственно: 3,4% и 5,2% по сравнению с 0,9% для общего холестерина; 9,4% и 10,3% по сравнению с 4,0% для холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); 5,7% и 9,3% по сравнению с 1,3% для холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); 2,2% и 4,4% по сравнению с 0,7% холестерина не-ЛПВП; 2,4% и 0,0% по сравнению с 7,6% для триглицеридов.
- ^m Средние изменения от исходных значений для гематокрита составили 2,4% и 2,5% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 0,0% для плацебо.
- ⁿ Средние процентные изменения от исходных значений для креатинина составили 2,8% и 4,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 1,5% для плацебо.
- ^o Средние процентные изменения от исходных значений для азота мочевины крови составили 17,1% и 18,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 2,7% для плацебо.
- ^p Средние процентные изменения от исходных значений для калия в крови составили 0,5% и 1,0% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 0,6% для плацебо.
- ^q Средние процентные изменения от исходных значений для фосфата в сыворотке составили 3,6% и 5,1% для канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, по сравнению с 1,5% для плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Диабетический кетоацидоз

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов, проведенном у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией частота случаев диабетического кетоацидоза (ДКА), подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 0,21 (0,5%, 12/2200) и 0,03 (0,1%, 2/2197) на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно; из 14 пациентов с ДКА у 8 (7 – на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг и 1 – на терапии плацебо) значения рСКФ до начала лечения составляли от 30 до <math><45\text{ мл/мин/1,73 м}^2</math> (см. раздел «Особые указания»).

Ампутации нижних конечностей

У пациентов с СД2 и с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или по крайней мере 2 факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний терапия канаглифлозином сопровождалась повышением риска ампутаций нижних конечностей, что наблюдалось в объединённой программе CANVAS, состоявшей из исследований CANVAS и CANVAS-R – двух крупных длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, где проводилась оценка 10134 пациентов. Дисбаланс начал отмечаться уже на первых 26 неделях терапии. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами в исследованиях CANVAS и CANVAS-R составляла, соответственно, 5,7 и 2,1 года. Вне зависимости от того, какая терапия проводилась – канаглифлозином или плацебо – риск ампутаций был наиболее высок у пациентов с исходно имевшимся анамнезом ранее проведенных ампутаций, заболеваний периферических сосудов и нейропатией. Риск ампутации не зависел от дозы. Результаты объединённой программы CANVAS, относящиеся к ампутациям, изложены в таблице 3.

В долгосрочном исследовании CREDENCE, где проводилась оценка нефрологических исходов у 4397 пациентов с СД2 и диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»), не отмечалось различий в риске ампутаций нижних конечностей при применении канаглифлозина в дозе 100 мг, по сравнению с плацебо (1,2 и 1,1 события на 100 человеко-лет соответственно [отношение рисков: 1,11; 95% доверительный интервал: 0,79 – 1,56]). В других исследованиях применения канаглифлозина при сахарном диабете типа 2, где участвовала общая популяция пациентов с диабетом в количестве 8114 человек, не наблюдалось различий в риске ампутаций нижних конечностей, по сравнению с контрольной популяцией.

Таблица 3: Интегрированный анализ ампутаций в исследованиях CANVAS И CANVAS-R

	Плацебо N = 4344	Канаглифлозин N = 5790
Общее число пациентов с соответствующими событиями, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Частота развития (на 100 человеко-лет)	0,34	0,63
Отношение рисков (95% доверительный интервал) по сравнению с плацебо		1,97 (1,41 – 2,75)
Малые ампутации, n (%)*	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)

Большие ампутации, n (%)†	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)
---------------------------	--------------	---------------

Примечание: частота основана на количестве пациентов, которым была проведена по крайней мере одна ампутация, а не на общем количестве случаев ампутаций. Наблюдение за пациентами рассчитывается с дня 1 до первой даты ампутации. У некоторых пациентов проводилось более одной ампутации. Процент малых и больших ампутаций основан на наиболее высоком уровне ампутаций для каждого пациента.

* Пальцы и средний отдел стопы.

† Голень, ниже и выше колена.

Среди тех участников программы CANVAS, которым была проведена ампутация, наиболее частой локализацией в обеих терапевтических группах были пальцы и средний отдел стопы (71%) (см. таблицу 3). Множественные ампутации (в некоторых случаях – обеих нижних конечностей) наблюдались нечасто, а их доля в обеих терапевтических группах была схожей.

Самые распространенные медицинские явления, при которых требовалась ампутация, в обеих группах лечения были представлены инфекциями нижней конечности, язвами на фоне диабетической стопы, заболеваниями периферических артерий и гангреной (см. «Особые указания»).

Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объёма циркулирующей жидкости

По результатам анализа единого пула данных четырёх 26-недельных плацебо-контролируемых исследований частота всех нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии, обезвоживания и синкопальных эпизодов) составила 1,2% для канаглифлозина в дозе 100 мг, 1,3% для канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,1% для плацебо. Частота на терапии канаглифлозином в двух исследованиях с активным контролем была схожа с таковой на терапии препаратами сравнения.

В одном из исследований, специально проводившихся для долгосрочной оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS), где пациенты были в целом старше и с более высокой частотой осложнений сахарного диабета, частота развития нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости, составила 2,3 события на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг, 2,9 – для канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,9 – для плацебо.

Для оценки факторов риска этих НР был проведен более крупный анализ единого пула данных (N = 12441) пациентов из 13 контролируемых исследований III и IV фаз, где изучались обе

дозы канаглифлозина. По результатам этого анализа единого пула данных у пациентов, получающих петлевые диуретики, с исходными значениями рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м², а также у пациентов в возрасте ≥ 75 лет в целом отмечалась более высокая частота этих НР. У пациентов, получающих петлевые диуретики, частота составила 5,0 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 5,7 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 4,1 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе. У пациентов с исходными значениями рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² до <60 мл/мин/1,73 м² частота составила 5,2 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 5,4 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 3,1 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет частота составила 5,3 для канаглифлозина в дозе 100 мг и 6,1 для канаглифлозина в дозе 300 мг, по сравнению с 2,4 событиями на 100 человеко-лет применения в контрольной группе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией частота событий, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости, составила 2,84 и 2,35 событий на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно. Отмечалось увеличение частоты по мере падения рСКФ. У пациентов со значением рСКФ от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² частота случаев уменьшением объёма циркулирующей жидкости была выше в группе канаглифлозина (4,91 события на 100 человеко-лет), по сравнению с группой плацебо (2,60 события на 100 человеко-лет); вместе с тем, в подгруппах со значением рСКФ от ≥ 45 до <60 и от 60 до <90 мл/мин/1,73 м² разность по частоте между группами была схожей.

В отдельном исследовании, проводившемся для оценки сердечно-сосудистых исходов, а также в более крупном анализе единого пула данных, наряду с отдельным исследованием для оценки нефрологических исходов частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости, а также серьёзных нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости, в группах канаглифлозина не повышалась.

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

Частота развития гипогликемии была низка (составляя приблизительно 4%) во всех терапевтических группах, включая и плацебо, при применении препарата в виде монотерапии и в качестве добавления к метформину. При добавлении канаглифлозина к терапии инсулином гипогликемия наблюдалась у 49,3%, 48,2% и 36,8% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо, соответственно, а тяжёлая гипогликемия развивалась у 1,8%, 2,7% и 2,5% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг,

канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо соответственно. При добавлении канаглифлозина к терапии производными сульфонилмочевины гипогликемия наблюдалась у 4,1%, 12,5% и 5,8% пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, канаглифлозин в дозе 300 мг и плацебо соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Грибковые инфекции половых органов

Вульвовагинальный кандидоз (включая вульвовагинит и вульвовагинальные грибковые инфекции) отмечались у 10,4% и 11,4% пациенток женского пола, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и канаглифлозин в дозе 300 мг, соответственно, по сравнению с 3,2% у пациенток женского пола, получавших плацебо. Большинство случаев вульвовагинального кандидоза развивались в течение первых 4 месяцев терапии канаглифлозином. Среди пациенток женского пола, получавших канаглифлозин, у 2,3% отмечалось более одного случая инфекции. Всего у 0,7% от общего числа пациенток терапия канаглифлозином была отменена в связи с вульвовагинальным кандидозом (см. раздел «Особые указания»). В рамках программы CANVAS медиана длительности инфекции была выше в группе канаглифлозина, по сравнению с группой плацебо.

Кандидозный баланит или баланопостит развивался у пациентов мужского пола с частотой 2,98 и 0,79 событий на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно. Среди пациентов женского пола, получавших канаглифлозин, у 2,4% было более одного случая инфекции. Частота случаев отмены канаглифлозина пациентами мужского пола в связи с кандидозным баланитом или баланопоститом составляла 0,37 события на 100 человеко-лет. Фимоз регистрировался с частотой 0,39 и 0,07 события на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно. Циркумцизия выполнялась с частотой 0,31 и 0,09 события на 100 человеко-лет среди получавших канаглифлозин и плацебо соответственно (см. раздел «Особые указания»).

Инфекции мочевыводящих путей

В клинических исследованиях инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались при приеме канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг (5,9% и 4,3% соответственно), по сравнению с 4,0% на терапии плацебо. Большинство инфекций были лёгкими или умеренными, а повышения частоты серьёзных НР не наблюдалось. В этих исследованиях пациенты отвечали на стандартное лечение на фоне продолжающейся терапии канаглифлозином.

Тем не менее, в ходе пострегистрационного применения у пациентов, получавших канаглифлозин, были документированы случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, которые часто приводили к приостановке лечения.

Костные переломы

В исследовании, проводимом для оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS) среди 4327 участников, получавших лечение, с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или с наличием по крайней мере двух факторов риска их развития частота любых костных переломов, подтверждённых при стандартизированной оценке, составила 1,6, 1,8 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина по 100 мг, канаглифлозина по 300 мг и плацебо, соответственно, при этом дисбаланс по частоте переломов в основном приходился на первые 26 недель терапии.

В двух других долгосрочных исследованиях, а также в исследованиях, проведенных в общей популяции пациентов с сахарным диабетом, не наблюдалось различий в риске переломов между группами терапии канаглифлозином, по сравнению с контрольными. В другом исследовании, проведенном для оценки сердечно-сосудистых исходов (CANVAS-R) среди 5807 получавших лечение пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями либо по крайней мере двумя факторами риска их развития частота возникновения всех костных переломов, подтверждённых при стандартизированной оценке, составила 1,1 и 1,3 события на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина и плацебо соответственно.

В долгосрочном исследовании, проведенном для оценки нефрологических исходов, с участием 4397 получавших лечение пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией, частота возникновения всех костных переломов, подтверждённых при стандартизированной оценке, составила 1,2 события на 100 человеко-лет наблюдения как в группе канаглифлозина по 100 мг, так и в группе плацебо. В других исследованиях канаглифлозина при СД 2, куда включалась общая популяция пациентов с сахарным диабетом в количестве 7729 человек, и где проводилась стандартизированная оценка костных переломов, частота возникновения костных переломов, подтверждённых при стандартизированной оценке, составила 1,2 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группе канаглифлозина и в контрольной группе соответственно. После 104 недель терапии неблагоприятного влияния канаглифлозина на минеральную плотность костной ткани выявлено не было.

Особые популяции

Пожилые (в возрасте ≥ 65 лет)

По результатам анализа единого пула данных 13 плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем, профиль безопасности канаглифлозина у пожилых пациентов в целом соответствует таковому у более молодых пациентов. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет была выше частота НР, связанных с уменьшением объёма циркулирующей

жидкости (таких как ортостатическое головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотензия), составившая 5,3, 6,1 и 2,4 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно. При применении канаглифлозина в дозе 100 мг и канаглифлозина в дозе 300 мг отмечались случаи снижения рСКФ (-3,4 и -4,7 мл/мин/1,73 м²), по сравнению с контрольной группой (-4,2 мл/мин/1,73 м²). Средние исходные значения рСКФ составили 62,5, 64,7 и 63,5 мл/мин/1,73 м² на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг, на терапии канаглифлозином в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции почек у пациентов с недостаточным контролем СД 2

У пациентов с исходными значениями рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² была выше частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатических головокружений, ортостатической гипотензии, гипотензии), которая составила 5,3, 5,1 и 3,1 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина 300 мг и плацебо соответственно (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Общая частота случаев повышения уровней калия в сыворотке была выше у пациентов с умеренным нарушением функции почек, составив 4,9, 6,1 и 5,4 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и плацебо соответственно. В целом, случаи повышений были транзиторными и не требовали специфического лечения.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек на обеих дозах канаглифлозина отмечались случаи повышения креатинина сыворотки на 9,2 мкмоль/л и азота мочевины крови примерно на 1,0 ммоль/л.

Частота более выраженных снижений рСКФ (>30%) на каком-либо этапе лечения составила 7,3, 8,1 и 6,5 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и плацебо соответственно. При использовании последних значений после исходных частота подобных снижений составила 3,3 у пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, 2,7 у пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 300 мг, и 3,7 события на 100 человеко-лет применения плацебо (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, получавших канаглифлозин, вне зависимости от исходных значений рСКФ, отмечалось первоначальное снижение средних значений рСКФ. После этого значения рСКФ оставались стабильными или постепенно повышались на фоне продолжения терапии. Средние

значения рСКФ возвращались к исходным после отмены терапии, что позволяет предполагать возможную роль гемодинамических изменений в этих изменениях функции почек.

Нарушение функции почек у пациентов с диабетической нефропатией при СД 2

В исследовании с долгосрочной оценкой нефрологических исходов, проведенном у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией, частота нефрологических событий была высокой в обеих группах, но в группе канаглифлозина ниже (5,71 события на 100 человеко-лет) по сравнению с группой плацебо (7,91 события на 100 человеко-лет). Частота серьёзных и тяжёлых нефрологических событий была также ниже в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо. Частота нефрологических событий была ниже в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо, во всех трёх стратах рСКФ; наиболее высокая частота нефрологических событий отмечалась в страте со значениями рСКФ от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² (9,47 и 12,80 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина либо плацебо соответственно).

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного средства. Это обеспечивает возможность непрерывного мониторинга отношения пользы / риска применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых НР с помощью национальной системы предоставления подобной отчётности.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия, например, удалить не всосавшееся вещество из желудочно-кишечного тракта, проводить

клиническое наблюдение и проводить поддерживающее лечение с учетом клинического состояния пациента. Канаглифлозин практически не выводился при проведении 4-часового диализа. Не ожидается, что канаглифлозин будет выводиться посредством перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

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

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина

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

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на канаглифлозин

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

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

Если необходимо применять индуктор ферментов UGT одновременно с канаглифлозином, рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови с целью оценки ответа на канаглифлозин. Следует рассмотреть возможность повышения дозы до 300 мг 1 раз в сутки, если пациенты переносят лечение канаглифлозином в дозе 100 мг 1 раз в сутки, имеют СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или КК ≥ 60 мл/мин и требуют дополнительного контроля концентрации глюкозы в крови. У пациентов с СКФ от 45 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м² или КК от 45 мл/мин до < 60 мл/мин, принимающих канаглифлозин в дозе 100 мг, получающих одновременно индуктор UGT и требующих дополнительного контроля концентрации

глюкозы в крови, можно рассмотреть возможность применения других антигипергликемических средств.

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

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

Влияние канаглифлозина на другие лекарственные препараты

Дигоксин

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

Дабигатран

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

Симвастатин

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

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

В исследованиях взаимодействий канаглифлозин в равновесном состоянии не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, оральных контрацептивов

(этинилэстрадиола и левоноргестрела), глибенкламида, парацетамола, гидрохлоротиазида или варфарина.

Влияние лекарственного препарата на результаты лабораторных исследований

Количественное определение 1,5-AG

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

Особые указания

Нарушение функции почек

Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина <60 мл/мин отмечалась более высокая частота нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии), в особенности – при применении дозы в 300 мг. Кроме того, у подобных пациентов отмечалась более высокая частота случаев повышения калия, наряду с повышением уровней креатинина сыворотки и азота мочевины крови (см. раздел «Побочное действие»).

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

Вне зависимости от значений рСКФ до начала лечения, у пациентов, получающих канаглифлозин, отмечалось первоначальное снижение рСКФ, с последующим ослаблением с течением времени (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

Рекомендован мониторинг нарушения функции почек, следующим образом:

- До начала терапии канаглифлозином и по крайней мере раз в год после этого (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

- До начала сопутствующей лекарственной терапии, которая может приводить к снижению функции почек и периодически после этого.

Имеется опыт применения канаглифлозина для лечения диабетической нефропатии (рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) с альбуминурией и без нее. Хотя лечение канаглифлозином было эффективно в обеих группах пациентов, большую пользу он может принести пациентам с альбуминурией.

Применение у пациентов с высоким риском НР, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости

В связи со своим механизмом действия, канаглифлозин, повышая выделение глюкозы с мочой, способствует осмотическому диурезу, что может приводить к уменьшению объёма внутрисосудистой жидкости и падению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). В контролируемых клинических исследованиях канаглифлозина повышение частоты нежелательных реакций, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии или гипотензии), было более распространено на дозе в 300 мг, чаще всего – в течение первых 3 месяцев (см. раздел «Побочное действие»).

Следует соблюдать осторожность у тех пациентов, для которых вызываемое канаглифлозином падение артериального давления может представлять опасность, например, у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², у получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе, у получающих диуретики, у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

В связи с уменьшением объёма циркулирующей жидкости, как правило, в течение первых 6 недель от начала терапии канаглифлозином отмечаются небольшие снижения средних значений рСКФ. У пациентов, предрасположенных к более выраженному уменьшению объёма внутрисосудистой жидкости, согласно описанию выше, иногда отмечались более существенные снижения рСКФ ($> 30\%$), с последующим улучшением; в нечастых случаях по этому поводу требовалось приостанавливать терапию канаглифлозином (см. раздел «Побочное действие»).

Пациентам следует рекомендовать сообщать о жалобах, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости. Канаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов, получающих петлевые диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») или с уже сниженным объёмом циркулирующей жидкости, например, в связи с острыми заболеваниями (например, желудочно-кишечного тракта).

Если у пациентов, получающих канаглифлозин, развиваются сопутствующие состояния, которые могут приводить к уменьшению объёма циркулирующей жидкости (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), рекомендуется проводить тщательный мониторинг волемического статуса (например, путём врачебного осмотра, измерений артериального давления и проведением лабораторных анализов, включая оценку функции почек), наряду с электролитами сыворотки. У пациентов с уменьшением объёма циркулирующей жидкости во время терапии канаглифлозином можно рассмотреть вопрос о временной приостановке приёма канаглифлозина до тех пор, пока не будет проведена коррекция их состояния. В случае приостановки терапии следует рассмотреть вопрос о более частом мониторинге уровней глюкозы.

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

У пациентов, получающих ингибиторы SGLT2, включая канаглифлозин, в редких случаях отмечались случаи ДКА, включая представляющие угрозу для жизни и приведшие к смертельным исходам. В ряде случаев начало этого состояния было атипичным, с лишь умеренным повышением уровней глюкозы в крови, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл). Неизвестно, повышается ли вероятность развития ДКА на более высоких дозах канаглифлозина. Риск развития ДКА, по всей видимости, выше у пациентов с умеренным или тяжёлым нарушением функции почек, получающих инсулин.

Риск развития ДКА необходимо учитывать в случаях развития таких неспецифических жалоб как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, избыточная жажда, затруднения дыхания, дезориентация, необычная утомляемость или сонливость. Следует провести оценку пациентов на предмет наличия кетоацидоза сразу же при появлении указанных жалоб, вне зависимости от уровней глюкозы в крови.

У пациентов с подозрением на ДКА либо с установленным диагнозом терапию канаглифлозином следует немедленно прекратить.

У пациентов, госпитализированных для выполнения крупных хирургических процедур или с острыми серьёзными медицинскими нарушениями, следует приостановить терапию. У этих пациентов рекомендуется проводить мониторинг уровней кетоновых тел. Предпочтительно измерять уровни кетоновых тел в крови, а не в моче. Терапию канаглифлозином можно возобновить при нормализации уровней кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед началом терапии канаглифлозином следует рассмотреть вопрос о тех особенностях анамнеза пациента, которые могут предрасполагать к развитию кетоацидоза.

Пациенты с потенциально более высоким риском развития ДКА включают тех пациентов, у которых низкий резерв функции бета-клеток поджелудочной железы (например, с СД 2 и низкими уровнями С-пептида либо с латентным аутоиммунным диабетом взрослых, либо с

панкреатитом в анамнезе), пациентов с теми состояниями, при которых ограничивается приём пищи или происходит выраженное обезвоживание, пациентов, которым снижаются дозы инсулина, а также пациентов с повышенной потребностью в инсулине в связи с медицинскими нарушениями, оперативным вмешательством или злоупотреблением алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у этих пациентов.

Возобновлять терапию ингибитором SGLT2 у пациентов с ДКА, ранее развившимся во время приёма ингибитора SGLT2, не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда выявлен и устранён фактор, однозначно предрасполагавший к развитию такого эпизода.

Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у пациентов с СД 1 не установлены; канаглифлозин не следует применять для лечения пациентов с СД 1. Ограниченный объём данных, полученных в клинических исследованиях, позволяет предполагать, что у пациентов с СД 1, получающих ингибиторы SGLT2, ДКА возникает с той же частотой.

Ампутации нижних конечностей

В долгосрочных клинических исследованиях канаглифлозина у пациентов с СД 2 и известным наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при наличии по крайней мере 2 факторов риска развития ССЗ, применение препарата Инвокана® сопровождалось повышением риска ампутаций нижних конечностей, по сравнению с плацебо (0,63 и 0,34 событий на 100 человеко-лет соответственно); это было в основном обусловлено событиями со стороны пальцев ног и плюсны (см. раздел «Побочное действие»). В долгосрочном клиническом исследовании у пациентов с СД 2 и диабетической нефропатией не было выявлено различий в риске ампутаций нижних конечностей между пациентами, получавшими канаглифлозин в дозе 100 мг, по сравнению с плацебо. В этом исследовании применялись меры предосторожности, описанные ниже. Поскольку механизм действия развития этих событий не установлен, факторы риска ампутаций, кроме общих факторов риска, остаются неизвестными. Перед началом приёма препарата Инвокана® следует рассмотреть те особенности анамнеза пациента, в силу которых риск ампутации может оказаться повышенным. В качестве меры предосторожности следует рассмотреть необходимость тщательного наблюдения за пациентами с высоким риском ампутаций, а также дать пациентам указания относительно важности рутинного профилактического ухода за стопами, с поддержанием адекватного баланса жидкости. Следует также рассмотреть вопрос о прекращении приёма препарата Инвокана® у пациентов с явлениями, которые могут предшествовать ампутации, такими как кожная язва нижней конечности, инфекция, остеомиелит и гангрена.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В ходе пострегистрационного применения отмечены случаи некротического фасциита промежности (который также обозначается термином «гангрена Фурнье») у пациентов как женского, так и мужского пола, получающих ингибиторы SGLT2. Это редкое, но серьёзное явление, создающее потенциальную угрозу для жизни, по поводу которого требуется безотлагательное хирургическое вмешательство с антибиотикотерапией.

Пациентам следует дать рекомендации обращаться за медицинской помощью в случае возникновения следующего сочетания жалоб: боль, неприятные ощущения, эритема или отёк в области половых органов или промежности, с лихорадкой или общим недомоганием. Необходимо помнить о том, что развитию некротического фасциита может предшествовать либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье следует приостановить приём препарата Инвокана и срочно начать лечение (включая антибиотикотерапию и хирургическую обработку).

Повышение гематокрита

Во время терапии канаглифлозином отмечались случаи повышения гематокрита (см. раздел «Побочное действие»); в связи с этим требуется проводить тщательный мониторинг данного показателя у пациентов с исходно повышенным гематокритом.

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

У пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объёма циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет отмечалась более высокая частота НР, связанных с уменьшением объёма циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии). Кроме того, у подобных пациентов отмечались случаи более выраженного снижения рСКФ (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Грибковые инфекции половых органов

Исходя из механизма действия препарата, который заключается в ингибировании активности натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) с увеличением выделения глюкозы с мочой, в клинических исследованиях канаглифлозина отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). Вероятность развития инфекций выше у мужчин и женщин с наличием грибковых инфекций половых органов в анамнезе. Баланит и баланопостит в основном развивались у мужчин, которым не была проведена циркумцизия, и в некоторых случаях эти явления приводили к развитию фимоза и/или проведению циркумцизии. В большинстве случаев по поводу грибковых инфекций половых органов проводилась топическая противогрибковая

терапия, либо назначавшаяся медицинским работником, либо самостоятельно, на фоне продолжения приёма препарата Инвокана®.

Инфекции мочевыводящих путей

В ходе пострегистрационного применения у пациентов, получавших канаглифлозин, были документированы случаи осложненных инфекций мочевых путей, включая пиелонефрит и уросепсис, которые часто приводили к приостановке лечения. У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина.

Сердечная недостаточность

Опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина в клинических исследованиях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует.

Лабораторные анализы мочи

В связи с механизмом действия, у пациентов, получающих канаглифлозин, отмечаются положительные результаты анализа на глюкозурию.

Непереносимость лактозы

В состав таблеток входит лактоза.

Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями как непереносимость галактозы, тотальный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Натрий

Содержание натрия в этом лекарственном средстве составляет 1 ммоль (23 мг) на таблетку, т.е., фактически, он относится к не содержащим натрия препаратам.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

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

По 10 таблеток помещают в поливинилхлорид/алюминиевые блистеры.

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:

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

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Производитель

Янссен-Силаг С.п.А.

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