

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инвокана, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Инвокана, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: канаглифлозин

Инвокана, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 102,0 мг канаглифлозина гемигидрата (что эквивалентно 100,0 мг канаглифлозина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 1 ммоль (23 мг), лактоза безводная – 39,26 мг (см. раздел 4.4.).

Инвокана, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 306,0 мг канаглифлозина гемигидрата (что эквивалентно 300,0 мг канаглифлозина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 1 ммоль (23 мг), лактоза безводная – 117,78 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Инвокана, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Инвокана, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Инвокана показан к применению у взрослых:

- Сахарный диабет 2 типа (СД2) в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве:
  - монотерапии;
  - в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.
- СД2 с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения риска серьезных неблагоприятных событий 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 ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией (ДН).

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

#### Режим дозирования

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)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, либо клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл/мин, нуждающихся в более строгом гликемическом контроле, доза может быть увеличена до 300 мг раз в сутки (см. раздел 4.4.). Рекомендации по коррекции дозы в зависимости от рСКФ приведены в Таблице 1.

**Таблица 1. Рекомендации по коррекции доз<sup>а</sup>.**

| рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )<br>или клиренс<br>креатинина (мл/мин) | Общая суточная доза канаглифлозина   |
|--|--|
| $\geq 60$  | Начать с дозы в 100 мг.<br>У пациентов, успешно переносящих дозу в 100 мг, которым требуется дополнительный гликемический контроль, дозу можно повысить до 300 мг. |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| От 30 до <60 <sup>b</sup> | Применять дозу 100 мг (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)  |
| <30 <sup>b, c</sup>       | У пациентов, уже получающих препарат Инвокана – продолжить прием в дозе 100 мг <sup>d</sup> .<br>Прием препарата Инвокана начинать не следует. |

<sup>a</sup> См. разделы 4.4., 4.8., 5.1. и 5.2.

<sup>b</sup> Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов.

<sup>c</sup> С отношением альбумина к креатинину в моче >300 мг/г.

<sup>d</sup> Продолжать прием вплоть до проведения диализа или трансплантации почки.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы у пациентов в возрасте 75 лет и старше, у пациентов с имеющимися ССЗ или других пациентов, у которых начальный индуцированный канаглифлозином диурез повышает риск нежелательных реакций (НР) (см. раздел 4.4.). У пациентов с достоверными признаками гиповолемии рекомендуется корректировка данного состояния до начала лечения канаглифлозином (см. раздел 4.4.).

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 4.5. и 4.8.).

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)*

У пациентов пожилого возраста следует учитывать риск гиповолемии и нарушения функции почек (см. раздел 4.4.).

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

В лечении ДН при рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в дополнение к стандартной терапии (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ] 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 тяжелым 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.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

Применение канаглифлозина не изучено у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и не рекомендовано в этой популяции (см. раздел 5.2.).

#### Дети

Применение препарата противопоказано у детей. Безопасность и эффективность препарата Инвокана у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Для приема внутрь.

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

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

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к канаглифлозину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа (СД1).
- Диабетический кетоацидоз (ДКА) (см. раздел 4.4.).
- У пациентов, находящихся на диализе.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (см. раздел 4.4.).
- Хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса (по классификации NYHA).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

- При ДКА в анамнезе.
- У пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным ССЗ или наличием не менее 2-х факторов риска развития ССЗ).
- У пациентов пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше).
- У пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики.
- При артериальной гипотензии в анамнезе.

#### 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 тяжелым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел 4.2.).

У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина < 60 мл/мин отмечалась более высокая частота НР, связанных с уменьшением объема 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 4.8.).

Таким образом, у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина < 60 мл/мин доза канаглифлозина не должна превышать 100 мг раз в сутки (см. раздел 4.2.).

Вне зависимости от значений рСКФ до начала лечения, у пациентов, получающих канаглифлозин, отмечалось первоначальное снижение рСКФ, с последующим ослаблением с течением времени (см. разделы 4.8. и 5.1.).

Рекомендован мониторинг нарушения функции почек, следующим образом:

- До начала терапии канаглифлозином и по крайней мере раз в год после этого (см. разделы 4.2., 4.8., 5.1. и 5.2.).
- До начала сопутствующей лекарственной терапии, которая может приводить к снижению функции почек, и периодически после этого.

Имеется опыт применения канаглифлозина для лечения ДН (рСКФ  $\geq$  30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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 объема циркулирующей жидкости

В связи со своим механизмом действия, канаглифлозин, повышая выделение глюкозы с мочой, способствует осмотическому диурезу, что может приводить к уменьшению объема внутрисосудистой жидкости и падению артериального давления (см. раздел 5.1.). В контролируемых клинических исследованиях канаглифлозина повышение частоты НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии или гипотензии), было более распространено на дозе в 300 мг, чаще всего – в течение первых 3 месяцев (см. раздел 4.8.).

Следует соблюдать осторожность у тех пациентов, для которых вызываемое канаглифлозином падение артериального давления может представлять опасность, например, у пациентов с известными ССЗ, у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе, у получающих диуретики, у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) (см. разделы 4.2. и 4.8.).

В связи с уменьшением объема циркулирующей жидкости, как правило, в течение первых 6 недель от начала терапии канаглифлозином, отмечаются небольшие снижения средних значений рСКФ. У пациентов, предрасположенных к более выраженному уменьшению объема внутрисосудистой жидкости, согласно описанию выше, иногда отмечались более существенные снижения рСКФ (>30 %), с последующим улучшением; в нечастых случаях по этому поводу требовалось приостанавливать терапию канаглифлозином (см. раздел 4.8.).

Пациентам следует рекомендовать сообщать о жалобах, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости. Канаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов, получающих петлевые диуретики (см. раздел 4.5.) или с уже сниженным объемом циркулирующей жидкости, например, в связи с острыми заболеваниями (например, желудочно-кишечного тракта).

Если у пациентов, получающих канаглифлозин, развиваются сопутствующие состояния, которые могут приводить к уменьшению объема циркулирующей жидкости (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), рекомендуется проводить тщательный мониторинг волемического статуса (например, путем врачебного осмотра, измерений артериального давления и проведением лабораторных анализов, включая оценку функции почек), наряду с электролитами сыворотки. У пациентов с уменьшением объема циркулирующей жидкости во время терапии канаглифлозином можно рассмотреть вопрос о временной приостановке приема 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 натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (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 тяжелым 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 по поводу острых тяжелых соматических заболеваний, следует приостановить терапию. Следует прекратить применение канаглифлозина как минимум за 3 дня до серьезного хирургического вмешательства, в том числе абдоминального и бариатрического, или любых других инвазивных процедур, связанных с длительным голоданием. У этих пациентов рекомендуется проводить мониторинг уровней кетоновых тел. Предпочтительно измерять уровни кетоновых тел в крови, а не в моче. Учитывая период полувыведения канаглифлозина, глюкозурия может сохраняться дольше, чем ожидалось, а проявление симптомов ДКА у некоторых пациентов может продолжаться после прекращения приема канаглифлозина (см. раздел 5.2). К увеличению длительности симптомов ДКА могут приводить другие факторы, независимые от канаглифлозина, включая дефицит инсулина. 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 СД2 и низкими уровнями С-пептида, либо с латентным аутоиммунным диабетом взрослых, либо с панкреатитом в анамнезе), пациентов с теми состояниями, при которых ограничивается прием 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 приема ингибитора SGLT2, не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда выявлен и устранен фактор, однозначно предрасполагавший к развитию такого эпизода.

Безопасность и эффективность применения канаглифлозина у пациентов с СД1 не установлены; канаглифлозин не следует применять для лечения пациентов с СД1. Ограниченный объем данных, полученных в клинических исследованиях, позволяет предполагать, что у пациентов с СД1, получающих ингибиторы SGLT2, ДКА возникает с той же частотой.

#### Ампутации нижних конечностей

В долгосрочных клинических исследованиях канаглифлозина у пациентов с СД2 и известным наличием 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 4.8.). В долгосрочном клиническом исследовании у пациентов с СД2 и ДН 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 приема препарата Инвокана следует рассмотреть те особенности анамнеза пациента, в силу которых риск ампутации может оказаться повышенным. В качестве меры предосторожности следует рассмотреть необходимость тщательного наблюдения за пациентами с высоким риском ампутаций, а также дать пациентам указания относительно важности рутинного профилактического ухода за стопами, с поддержанием адекватного баланса жидкости. Следует также рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Инвокана у пациентов с явлениями, которые могут предшествовать ампутации, такими как кожная язва нижней конечности, инфекция, остеомиелит и гангрена.

#### 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 серьезное



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 отек 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 прием препарата Инвокана и срочно начать лечение (включая антибиотикотерапию и хирургическую обработку).

#### Повышение гематокрита

Во время терапии канаглифлозином отмечались случаи повышения гематокрита (см. раздел 4.8.); в связи с этим требуется проводить тщательный мониторинг данного показателя у пациентов с исходно повышенным гематокритом.

#### Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста может быть повышен риск уменьшения объема циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. У пациентов в возрасте 75 лет и старше отмечалась более высокая частота НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости (например, ортостатического головокружения, ортостатической гипотензии, гипотензии). Кроме того, у подобных пациентов отмечались случаи более выраженного снижения рСКФ (см. разделы 4.2. и 4.8.).

#### Грибковые инфекции половых органов

Исходя из механизма действия препарата, который заключается в ингибировании активности 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 4.8.). 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 приема 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.

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактоза*

В состав препарата Инвокана входит лактоза (см. раздел 2). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, тотальным дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

##### *Натрий*

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

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### 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, фенобарбитал, 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 AUC 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  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл/мин и требуют дополнительного контроля концентрации глюкозы в крови. У пациентов с СКФ от 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренсом креатинина 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.

*Литий*

Одновременное применение ингибиторов SGLT2 с литием может снижать концентрацию лития в сыворотке крови. Необходим частый мониторинг концентрации лития в сыворотке крови в начале терапии канаглифлозином и при изменении дозы.

*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-ангидроглюцитола (1,5-AG)*

Повышение концентрации глюкозы в моче при приеме препарата Инвокана может приводить к занижению уровней 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.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Исследований применения канаглифлозина у беременных женщин не проводилось. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность канаглифлозина. В исследованиях на животных побочные эффекты в отношении почек наблюдались у молодых крыс при применении канаглифлозина в период развития почек, соответствующий концу второго и третьему триместрам беременности человека. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности.

##### Лактация

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.

##### Фертильность

Влияние канаглифлозина на фертильность у человека не изучено. Влияния на фертильность в ходе исследований на животных не наблюдалось (см. раздел 5.3.).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность канаглифлозина была оценена у 22645 пациентов с СД2, 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 ДН получали терапию, средняя длительность которой составила 115 недель.

Предварительная оценка безопасности и переносимости была основана на анализе единого пула данных (n = 2313) четырех 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 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 4.2. и 4.4.).

##### Табличное резюме нежелательных реакций

НР, перечисленные в Таблице 2, основаны 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 ИР классифицированы по частоте и системам органов. Категории частоты определяются согласно следующему принципу: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), 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<sup>е</sup> и исследованиях с активным контролем<sup>е</sup>, а также на основании опыта пострегистрационного применения.**

| Класс систем органов<br>Частота                     | Нежелательные реакции  |
|---|--|
| <b><i>Инфекции и инвазии</i></b>                    |  |
| очень часто   | Вульвовагинальный кандидоз <sup>b,j</sup>  |
| часто   | Баланит или баланопостит <sup>b,k</sup> , инфекции мочевыводящих путей <sup>c</sup> (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения) |
| с неизвестной частотой                              | Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье) <sup>d</sup>   |
| <b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b> |  |
| редко   | Анафилактическая реакция   |
| <b><i>Нарушения метаболизма и питания</i></b>       |  |
| очень часто   | Гипогликемия – при применении в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины <sup>c</sup>   |
| нечасто   | Обезвоживание <sup>a</sup>   |
| редко   | Диабетический кетоацидоз <sup>b</sup>  |
| <b><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></b>  |  |
| нечасто   | Постуральное головокружение <sup>a</sup> , обморок <sup>a</sup>  |
| <b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>          |  |



|   |  |
|---|--|
| нечасто   | Гипотензия <sup>a</sup> , ортостатическая гипотензия <sup>a</sup>  |
| <b><i>Желудочно-кишечные нарушения</i></b>                                    |  |
| часто   | Запор, жажда <sup>f</sup> , тошнота  |
| <b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>                    |  |
| нечасто   | Фоточувствительность, сыпь <sup>g</sup> , крапивница   |
| редко   | Ангioneвротический отек  |
| <b><i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i></b> |  |
| нечасто   | Перелом костей <sup>h</sup>  |
| <b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>                |  |
| часто   | Полиурия или поллакиурия <sup>i</sup>  |
| нечасто   | Почечная недостаточность (в основном – на фоне снижения объема циркулирующей жидкости)   |
| <b><i>Лабораторные и инструментальные данные</i></b>                          |  |
| часто   | Дислипидемия <sup>l</sup> , повышение гематокрита <sup>b,m</sup>   |
| нечасто   | Повышение концентрации креатинина в плазме крови <sup>b,n</sup> , повышение концентрации мочевины крови <sup>b,o</sup> , повышение концентрации калия в крови <sup>b,p</sup> , повышение концентрации фосфата в крови <sup>q</sup> |
| <b><i>Хирургические и медицинские процедуры</i></b>                           |  |
| нечасто   | Ампутации нижних конечностей (главным образом пальцев и средней части стопы), особенно у пациентов с высоким риском заболеваний сердца <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup> Связано с уменьшением объема циркулирующей жидкости; см. раздел 4.4. и описание НР ниже.

<sup>b</sup> См. раздел 4.4. и описание НР ниже.

<sup>c</sup> См. описание НР ниже.

<sup>d</sup> См. раздел 4.4.

<sup>e</sup> Профили данных безопасности, основанные на индивидуальных регистрационных исследованиях (включая исследования у пациентов с умеренным нарушением функции почек; у пожилых пациентов [в возрасте от  $\geq 55$  лет до  $\leq 80$  лет]; у пациентов с повышенным

сердечно-сосудистым и нефрологическим риском) в целом соответствуют НР, указанным в данной таблице.

- f. Термин «жажда» включает следующие термины: жажда, сухость во рту и полидипсия.
- g. Термин «сыпь» включает следующие термины: эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, сыпь с зудом, пустулезная сыпь и везикулярная сыпь.
- h. Связано с костными переломами; см. описание НР ниже.
- i. Термины «полиурия» или «поллакиурия» включают следующие термины: полиурия, поллакиурия, частые мочеиспускания, никтурия, а также увеличение объема отделяемой мочи.
- j. Термин «вульвовагинальный кандидоз» включает следующие термины: вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинальная грибковая инфекция, вульвовагинит, вагинальная инфекция, вульвит и грибковая генитальная инфекция.
- k. Термины «баланит» или «баланопостит» включают следующие термины: баланит, баланопостит, кандидозный баланит, а также грибковая инфекция половых органов.
- l. Средние проценты от исходных значений для сравнения канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг с плацебо, соответственно: 3,4 % и 5,2 % по сравнению с 0,9 % для общего холестерина; 9,4 % и 10,3 % по сравнению с 4,0 % для холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); 5,7 % и 9,3 % по сравнению с 1,3 % для холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); 2,2 % и 4,4 % по сравнению с 0,7 % холестерина не-ЛПВП; 2,4 % и 0,0 % по сравнению с 7,6 % для триглицеридов.
- m. Средние изменения от исходных значений для гематокрита составили 2,4 % и 2,5 % для канаглифлозина в дозах 100 мг и 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 СД2 и ДН, частота случаев ДКА, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила

0,21 (0,5 %, 12/2 200) и 0,03 (0,1 %, 2/2 197) на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно; из 14 пациентов с ДКА у 8 (7 – на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг и 1 – на терапии плацебо) значения рСКФ до начала лечения составляли от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. раздел 4.4.).

*Ампутации нижних конечностей*

У пациентов с СД2 и с установленным ССЗ или по крайней мере 2 факторами риска развития ССЗ терапия канаглифлозином сопровождалась повышением риска ампутаций нижних конечностей, что наблюдалось в объединенной 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 объединенной программы CANVAS, относящиеся к ампутациям, изложены в Таблице 3.

В долгосрочном исследовании CREDENCE, где проводилась оценка нефрологических исходов у 4397 пациентов с СД2 и ДН (см. раздел 4.4.), 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 % ДИ: 0,79 – 1,56]). В других исследованиях применения канаглифлозина при СД2, 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.**

|   | <b>Плацебо<br/>N = 4344</b> | <b>Канаглифлозин<br/>N = 5790</b> |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| 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 % ДИ) 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. раздел 4.4.).

#### *Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объема циркулирующей жидкости*

По результатам анализа единого пула данных четырех 26-недельных плацебо-контролируемых исследований частота всех НР, связанных с уменьшением объема 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 НР, связанных с уменьшением

объема циркулирующей жидкости, составила 2,3 события на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг, 2,9 – для канаглифлозина в дозе 300 мг и 1,9 – для плацебо.

Для оценки факторов риска этих НР был проведен более крупный анализ единого пула данных (N = 12441) пациентов из 13 контролируемых исследований III и IV фаз, где изучались обе дозы канаглифлозина. По результатам этого анализа единого пула данных у пациентов, получающих петлевые диуретики, с исходными значениями рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также у пациентов в возрасте 75 лет и старше 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 м<sup>2</sup> до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 и старше 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 4.2. и 4.4.).

В долгосрочном исследовании нефрологических исходов у пациентов с СД2 и ДН частота событий, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, составила 2,84 и 2,35 событий на 100 человеко-лет для канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно. Отмечалось увеличение частоты по мере падения рСКФ. У пациентов со значением рСКФ от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота случаев уменьшения объема циркулирующей жидкости была выше в группе канаглифлозина (4,91 события на 100 человеко-лет), по сравнению с группой плацебо (2,60 события на 100 человеко-лет); вместе с тем, в подгруппах со значением рСКФ от ≥ 45 до < 60 и от 60 до < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости, а также серьезных НР, связанных с уменьшением объема 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 тяжелая 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 4.2. и 4.5.).

*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 4.4.). 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 мужского 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 4.4.).

#### *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 легкими или умеренными, а повышения частоты серьезных ИР 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 ССЗ или с наличием по крайней мере двух факторов риска их развития, частота любых костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,6, 1,8 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина по 100 мг, канаглифлозина по 300 мг и плацебо соответственно, при этом дисбаланс по частоте переломов в основном приходился на первые 26 недель терапии.

В двух других долгосрочных исследованиях, а также в исследованиях, проведенных в общей популяции пациентов с 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 ССЗ либо по крайней мере двумя факторами риска их развития, частота возникновения всех костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,1 и 1,3 события на 100 человеко-лет наблюдения в группах канаглифлозина и плацебо соответственно.

В долгосрочном исследовании, проведенном для оценки нефрологических исходов, с участием 4397 получавших лечение пациентов с СД2 и ДН, частота возникновения всех костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,2



события на 100 человеко-лет наблюдения как в группе канаглифлозина по 100 мг, так и в группе плацебо. В других исследованиях канаглифлозина при СД2, куда включалась общая популяция пациентов с сахарным диабетом в количестве 7729 человек, и где проводилась стандартизированная оценка костных переломов, частота возникновения костных переломов, подтвержденных при стандартизированной оценке, составила 1,2 и 1,1 на 100 человеко-лет наблюдения в группе канаглифлозина и в контрольной группе соответственно. После 104 недель терапии неблагоприятного влияния канаглифлозина на минеральную плотность костной ткани выявлено не было.

#### Прочие особые популяции

##### *Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)*

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 и старше была выше частота НР, связанных с уменьшением объема циркулирующей жидкости (таких как ортостатическое головокружение, ортостатическая гипотензия, гипотензия), составившая 5,3, 6,1 и 2,4 события на 100 человеко-лет применения канаглифлозина в дозе 100 мг, канаглифлозина в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно. При применении канаглифлозина в дозе 100 мг и канаглифлозина в дозе 300 мг отмечались случаи снижения рСКФ (-3,4 и -4,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), по сравнению с контрольной группой (-4,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Средние исходные значения рСКФ составили 62,5, 64,7 и 63,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на терапии канаглифлозином в дозе 100 мг, на терапии канаглифлозином в дозе 300 мг и в контрольной группе соответственно (см. разделы 4.2. и 4.4.).

##### *Нарушение функции почек у пациентов с недостаточным контролем СД2*

У пациентов с исходными значениями рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была выше частота НР, связанных с уменьшением объема 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 4.2. и 4.4.).

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 4.4.).

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 ДН при СД2*

В исследовании с долгосрочной оценкой нефрологических исходов, проведенном у пациентов с СД2 и ДН, 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 серьезных и тяжелых 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 трех стратах рСКФ; наиболее высокая частота нефрологических событий отмечалась в страте со значениями рСКФ от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (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 (более верхней границы нормы и с повышением от исходных значений на

> 15 %) повышения уровня 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 м<sup>2</sup> [клиренс креатинина от 45 до < 60 либо от 30 до < 45 мл/мин]).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)  
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1  
Тел.: +7 (800) 550-99-03  
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru  
Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13  
Тел.: + 7 (7172) 78-98-28  
Эл.почта: pdlc@dari.kz  
Сайт: <http://www.ndda.kz>

## **4.9. 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 выводится при проведении 4-часового диализа. Не ожидается, что канаглифлозин будет выводиться посредством перитонеального диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

Код АТХ: А10ВК02.

#### Механизм действия

Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом имеет место повышенная почечная реабсорбция глюкозы, что может способствовать стойкому повышению концентрации глюкозы. 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 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 клинических исследованиях также отмечалось улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы (по данным HOMA-индекса) и секреции инсулина.

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 каналцы, 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 преходящее повышение выведения почками мочевой кислоты под действием канаглифлозина (повышение до 19 % по сравнению с исходным значением в день 1, и затем снижение до 6 % в день 2, 1 % в день 13). Это сопровождалось сохраняющимся снижением концентрации мочевой кислоты в плазме крови примерно на 20 %.

Применение канаглифлозина однократно в дозе 300 мг перед приемом смешанной пищи пациентами с 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.

#### *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.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Улучшение гликемического контроля, а также снижение частоты сердечно-сосудистых и нефрологических событий, наряду со снижением смертности, являются основополагающими аспектами лечения СД2.

#### Гликемическая эффективность и безопасность

В 10 двойных слепых контролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности, проведенных с целью оценки эффектов препарата Инвокана в отношении гликемического контроля, в общей сложности принял участие 10501 пациент с СД2. Расовое распределение было следующим: 72 % относились к европеоидной расе, 16 % были азиатского происхождения, 5 % пациентов относились к негроидной расе и 8 % - представителей других групп. 17 % пациентов были латиноамериканского происхождения. 58 % пациентов были мужского пола. Средний возраст в общей популяции пациентов составлял 59,5 года (диапазон 21 - 96 лет), при этом 3135 пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 513 пациентов были в возрасте 75 лет и старше. У 58 % пациентов индекс массы тела (ИМТ) составлял  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. В программе клинических разработок были изучены 1085 пациентов с исходной рСКФ в диапазоне от 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

#### *Плацебо-контролируемые исследования*

Канаглифлозин изучали в виде монотерапии, в составе двухкомпонентной терапии с метформином, в составе двухкомпонентной терапии с производными сульфонилмочевины, в составе трехкомпонентной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины,

в составе трехкомпонентной терапии с метформинном и пиоглитазоном, а также при его добавлении к инсулину (см. Таблицу 4). В целом, канаглифлозин позволял добиться клинически и статистически значимых ( $p < 0,001$ ) результатов по сравнению с плацебо в отношении гликемического контроля, включая такие показатели как  $HbA_{1c}$ , процент пациентов, у которых достигались уровни  $HbA_{1c} < 7\%$ , изменения глюкозы плазмы натощак (ГПН) от исходных значений, а также постпрандиальной глюкозы через 2 часа после пищевой нагрузки. Кроме того, наблюдалось снижение массы тела и систолического артериального давления по сравнению с плацебо.

Канаглифлозин также изучали в виде трехкомпонентной терапии с метформинном и ситаглиптином, а также применялся в режиме титрации доз, начиная с исходной дозы в 100 мг, с последующей титрацией до 300 мг уже к неделе 6 у пациентов, которым требовался дополнительный гликемический контроль, при условии адекватной расчетной скорости клубочковой фильтрации и удовлетворительной переносимости канаглифлозина в дозе 100 мг (см. Таблицу 4). Канаглифлозин, применявшийся в режиме титрации доз, позволял добиться клинически и статистически значимых ( $p < 0,001$ ) результатов по сравнению с плацебо в отношении гликемического контроля, включая  $HbA_{1c}$  и ГПН от исходных значений, при статистически значимом ( $p < 0,01$ ) улучшении процента пациентов, у которых достигались уровни  $HbA_{1c} < 7\%$ . Кроме того, наблюдалось снижение массы тела и систолического артериального давления по сравнению с плацебо.

**Таблица 4. Результаты оценок эффективности в плацебо-контролируемых клинических исследованиях<sup>a</sup>**

| <b>Монотерапия (26 недель)</b>   |                                      |                                      |                              |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|  | <b>Канаглифлозин</b>                 |                                      | <b>Плацебо<br/>(N = 192)</b> |
|  | <b>100 мг<br/>(N = 195)</b>          | <b>300 мг<br/>(N = 197)</b>          |                              |
| <b><math>HbA_{1c}</math> (%)</b>   |                                      |                                      |                              |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 8,06                                 | 8,01                                 | 7,97                         |
| Изменение от исходного уровня<br>(скорректированное среднее значение)                | -0,77                                | -1,03                                | 0,14                         |
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ) | -0,91 <sup>b</sup><br>(-1,09; -0,73) | -1,16 <sup>b</sup><br>(-1,34; -0,98) | Н/П <sup>c</sup>             |



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 19.09.2024 № 20078

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

|  |                                      |                                       |                                      |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Процент пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>           | 44,5 <sup>b</sup>                    | 62,4 <sup>b</sup>                     | 20,6                                 |
| <b>Масса тела</b>  |                                      |                                       |                                      |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг                                      | 85,9                                 | 86,9                                  | 87,5                                 |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)  | -2,8                                 | -3,9                                  | -0,6                                 |
| Разность по сравнению с плацебо (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ) | -2,2 <sup>b</sup><br>(-2,9; -1,6)    | -3,3 <sup>b</sup><br>(-4,0; -2,6)     | Н/П <sup>c</sup>                     |
| <b>Двухкомпонентная терапия с метформином (26 недель)</b>                      |                                      |                                       |                                      |
|  | <b>Канаглифлозин + метформин</b>     |                                       | <b>Плацебо + метформин (N = 183)</b> |
|  | <b>100 мг (N = 368)</b>              | <b>300 мг (N = 367)</b>               |                                      |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |                                      |                                       |                                      |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 7,94                                 | 7,95                                  | 7,96                                 |
| Изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)             | -0,79                                | -0,94                                 | -0,17                                |
| Разность по сравнению с плацебо (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ) | -0,62 <sup>b</sup><br>(-0,76; -0,48) | -0,771 <sup>b</sup><br>(-0,91; -0,64) | Н/П <sup>c</sup>                     |
| <b>Процент пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>           | 45,5 <sup>b</sup>                    | 57,8 <sup>b</sup>                     | 29,8                                 |
| <b>Масса тела</b>  |                                      |                                       |                                      |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг                                      | 88,7                                 | 85,4                                  | 86,7                                 |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)  | -3,7                                 | -4,2                                  | -1,2                                 |

|  |  |                                      |  |
|--|--|--------------------------------------|--|
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ)           | -2.5 <sup>b</sup><br>(-3,1; -1,9)  | -2.9 <sup>b</sup><br>(-3,5; -2,3)    | Н/П <sup>c</sup>   |
| <b>Трехкомпонентная терапия с метформином и производными сульфонилмочевины<br/>(26 недель)</b> |  |                                      |  |
|  | <b>Канаглифлозин +<br/>метформин и производные<br/>сульфонилмочевины</b> |                                      | <b>Плацебо +<br/>метформин и<br/>производные<br/>сульфонилмоче-<br/>вины<br/>(N = 156)</b> |
|  | <b>100 мг<br/>(N = 157)</b>  | <b>300 мг<br/>(N = 156)</b>          |  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |                                      |  |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 8,13   | 8,13                                 | 8,12   |
| Изменение от исходного уровня<br>(скорректированное среднее значение)                          | -0,85  | -1,06                                | -0,13  |
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ)           | -0,71 <sup>b</sup><br>(-0,90; -0,52)                                     | -0,92 <sup>b</sup><br>(-1,11; -0,73) | Н/П <sup>c</sup>   |
| <b>Процент пациентов, достигших<br/>уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                       | 43,2 <sup>b</sup>  | 56,6 <sup>b</sup>                    | 18,0   |
| <b>Масса тела</b>  |  |                                      |  |
| Исходный уровень (среднее<br>значение), в кг   | 93,5   | 93,5                                 | 90,8   |
| Процентное изменение от исходного<br>уровня (скорректированное среднее<br>значение)            | -2,1   | -2,6                                 | -0,7   |
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ)           | -1,4 <sup>b</sup><br>(-2,1; -0,7)  | -2,0 <sup>b</sup><br>(-2,7; -1,3)    | Н/П <sup>c</sup>   |
| <b>Добавление к инсулинотерапии<sup>d</sup> (18 недель)</b>                                    |  |                                      |  |
|  | <b>Канаглифлозин + инсулин</b>   |                                      | <b>Плацебо +<br/>инсулин</b>   |
|  | <b>100 мг</b>  | <b>300 мг</b>                        |  |

|  | (N = 566)  | (N = 587)  | (N = 565)        |
|--|--|--|------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |  |                  |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 8,33   | 8,27   | 8,20             |
| Изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)                     | -0,63  | -0,72  | 0,01             |
| Разность по сравнению с плацебо (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ)         | -0,65 <sup>b</sup><br>(-0,73; -0,56)                                 | -0,73 <sup>b</sup><br>(-0,82; -0,65)               | Н/П <sup>c</sup> |
| <b>Процент пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                   | 19,8 <sup>b</sup>  | 24,7 <sup>b</sup>                                  | 7,7              |
| <b>Масса тела</b>  |  |  |                  |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг  | 96,9   | 96,7   | 97,7             |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)          | -1,8   | -2,3   | 0,1              |
| Разность по сравнению с плацебо (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ)         | -1,9 <sup>b</sup><br>(-2,2; -1,5)                                    | -2,4 <sup>b</sup><br>(-2,8; -2,0)                  | Н/П <sup>c</sup> |
| <b>Трехкомпонентная терапия с метформинном и ситаглиптином<sup>e</sup> (26 недель)</b> |  |  |                  |
|  | <b>Канаглифлозин + метформин и ситаглиптин<sup>g</sup> (N = 107)</b> | <b>Плацебо + метформин и ситаглиптин (N = 106)</b> |                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |  |                  |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 8,53   | 8,38   |                  |
| Изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)                     | -0,91  | -0,01  |                  |
| Разность по сравнению с плацебо (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ)         | -0,89 <sup>b</sup><br>(-1,19; -0,59)                                 |  |                  |
| <b>Процент пациентов, достигших</b>  | 32 <sup>f</sup>  | 12   |                  |

|  |                                   |      |
|--|-----------------------------------|------|
| <b>уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>  |                                   |      |
| <b>Уровень ГПН (мг/дл)</b>   |                                   |      |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 186                               | 180  |
| Изменение от исходного уровня<br>(скорректированное среднее значение)                | -30                               | -3   |
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ) | -27 <sup>b</sup><br>(-40; -14)    |      |
| <b>Масса тела</b>  |                                   |      |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг  | 93,8                              | 89,9 |
| Процентное изменение от исходного уровня<br>(скорректированное среднее значение)     | -3,4                              | -1,6 |
| Разность по сравнению с плацебо<br>(скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ) | -1,8 <sup>b</sup><br>(-2,7; -0,9) |      |

<sup>a</sup> Популяция "согласно назначенному лечению", основываясь на последнем наблюдении в исследовании, предшествующем назначению антигипергликемической терапии «спасения».

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.

<sup>c</sup> Н/П = не применимо.

<sup>d</sup> Канаглифлозин, добавляемый к инсулину (с другими антигипергликемическими препаратами или без них).

<sup>e</sup> Канаглифлозин в дозе 100 мг с титрацией до 300 мг.

<sup>f</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо.

<sup>g</sup> У 90,7 % участников в группе канаглифлозина произошла титрация до 300 мг.

Помимо изложенных выше исследований, результаты оценки гликемической эффективности, наблюдавшейся в отдельной части исследования с 18-недельной двухкомпонентной терапией в комбинации с производными сульфонилмочевины, а также в 26-недельном исследовании трехкомпонентной терапии с метформином и пиоглитазоном были в целом сравнимы с наблюдавшимися в других исследованиях.

#### *Исследования с активным контролем*

Канаглифлозин сравнивался с глимепиридом в составе двухкомпонентной терапии в

комбинации с метформином; кроме того, он сравнивался с ситаглиптином в составе трехкомпонентной терапии в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины (см. Таблицу 5). Степень снижения HbA<sub>1c</sub> от исходных значений при приеме канаглифлозина в дозе 100 мг в составе двухкомпонентной терапии с метформином была схожа со степенью снижения HbA<sub>1c</sub> при применении глимепирида, а в дозе 300 мг – превосходила таковую (p <0,05); таким образом, была доказана по крайней мере равная эффективность. Доля пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг (5,6 %) и канаглифлозин в дозе 300 мг (4,9 %), у которых отмечался по крайней мере один эпизод/событие гипогликемии за 52 недели терапии, была ниже, чем в группе, получавшей глимепирид (34,2 %). В исследовании, где проводилось сравнение канаглифлозина в дозе 300 мг с ситаглиптином в дозе 100 мг в составе трехкомпонентной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины, канаглифлозин по крайней мере не уступал (p <0,05) ситаглиптину по степени снижения HbA<sub>1c</sub> и превосходил его (p <0,05). Частота эпизодов/событий гипогликемии при приеме канаглифлозина в дозе 300 мг и ситаглиптина в дозе 100 мг составила, соответственно, 40,7 % и 43,2 %. Кроме того, наблюдалось значимое снижение массы тела и систолического артериального давления, по сравнению как с глимепиридом, так и ситаглиптином.

**Таблица 5. Результаты оценок эффективности в клинических исследованиях с активным контролем<sup>a</sup>**

| <b>Сравнение с глимепиридом в составе двухкомпонентной терапии с метформином (52 недели)</b> |                                  |                         |   |
|--|----------------------------------|-------------------------|---|
|  | <b>Канаглифлозин + метформин</b> |                         | <b>Глимепирид (в режиме титрации) + метформин (N = 482)</b> |
|  | <b>100 мг (N = 483)</b>          | <b>300 мг (N = 485)</b> |   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |                                  |                         |   |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 7,78                             | 7,79                    | 7,83  |
| Изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)                           | -0,82                            | -0,93                   | -0,81   |
| Разность по сравнению с  | -0,01 <sup>b</sup>               | -0,12 <sup>b</sup>      | Н/П <sup>c</sup>  |

|  |  |  |                  |
|--|--|--|------------------|
| глимепиридом (скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ)   | (-0,11; 0,09)  | (-0,22; -0,02)   |                  |
| <b>Процент пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>   | 53,6   | 60,1   | 55,8             |
| <b>Масса тела</b>  |  |  |                  |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг  | 86,8   | 86,6   | 86,6             |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)  | -4,2   | -4,7   | 1,0              |
| Разность по сравнению с глимепиридом (скорректированное среднее значение)<br>(95 % ДИ)   | -5,2 <sup>b</sup><br>(-5,7; -4,7)  | -5,7 <sup>b</sup><br>(-6,2; -5,1)  | Н/П <sup>c</sup> |
| <b>Сравнение с ситаглиптином в составе трехкомпонентной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины (52 недели)</b> |  |  |                  |
|  | <b>Канаглифлозин в дозе 300 мг + метформин и производные сульфонилмочевины (N = 377)</b> | <b>Ситаглиптин в дозе 100 мг + метформин и производные сульфонилмочевины (N = 378)</b> |                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>  |  |  |                  |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 8,12   | 8,13   |                  |
| Изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)   | -1,03  | -0,66  |                  |
| Разность по сравнению с ситаглиптином (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ)   | -0,37 <sup>b</sup><br>(-0,50; -0,25)   | Н/П <sup>c</sup>   |                  |
| <b>Процент пациентов, достигших</b>  | 47,6   | 35,3   |                  |

**СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ**  
от 19.09.2024 № 20078  
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

|  |                                   |                  |
|--|-----------------------------------|------------------|
| уровня HbA <sub>1c</sub> < 7 %   |                                   |                  |
| <b>Масса тела</b>  |                                   |                  |
| Исходный уровень (среднее значение), в кг  | 87,6                              | 89,6             |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)        | -2,5                              | 0,3              |
| Разность по сравнению с ситаглиптином (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ) | -2,8 <sup>d</sup><br>(-3,3; -2,2) | Н/П <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Популяция "согласно назначенному лечению", основываясь на последнем наблюдении в исследовании, предшествующем назначению антигипергликемической терапии «спасения».

<sup>b</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>c</sup> Н/П = не применимо.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ .

#### *Канаглифлозин с метформином в качестве комбинированной терапии первой линии*

Комбинация канаглифлозина с метформином изучалась в качестве первой линии терапии у пациентов с СД2 после неэффективности диеты и физических нагрузок. Канаглифлозин в дозах 100 мг и 300 мг в комбинации с метформином замедленного высвобождения вызывает статистически достоверно более выраженное улучшение HbA<sub>1c</sub> по сравнению как с соответствующими дозами канаглифлозина (100 мг и 300 мг) в виде монотерапии, так и с метформином замедленного высвобождения в виде монотерапии (см. Таблицу 6).

**Таблица 6. Результаты 26-недельного клинического исследования канаглифлозина в качестве комбинированной терапии первой линии с метформином, проводимого с активным контролем\***

| Параметры эффективности | Метформин  | Канагли-<br>флозин в<br>дозе 100 мг<br>(N = 237) | Канагли-<br>флозин в<br>дозе 300 мг<br>(N = 238) | Канагли-  | Канагли-  |
|-------------------------|--|--|--|---|---|
|                         | замедлен-<br>ного<br>высвобожде-<br>ния<br>(N = 237) |  |  | флозин в дозе<br>100 мг +<br>метформин<br>замедлен-<br>ного | флозин в дозе<br>300 мг +<br>метформин<br>замедлен-<br>ного |
|                         |  |  |  |   |   |



|   |       |                                     |                                     | высвобождения<br>(N = 237)           | высвобождения<br>(N = 237)           |
|---|-------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>   |       |                                     |                                     |                                      |                                      |
| Исходный уровень<br>(среднее значение)  | 8,81  | 8,78                                | 8,77                                | 8,83                                 | 8,90                                 |
| Изменение от<br>исходного уровня<br>(скорректированное<br>среднее значение)   | -1,30 | -1,37                               | -1,42                               | -1,77                                | -1,78                                |
| Разность по<br>сравнению с<br>канаглифлозином в<br>дозе 100 мг<br>(скорректированное<br>среднее значение)<br>(95 % ДИ) <sup>†</sup> |       |                                     |                                     | -0,40 <sup>‡</sup><br>(-0,59, -0,21) |                                      |
| Разность по<br>сравнению с<br>канаглифлозином в<br>дозе 300 мг<br>(скорректированное<br>среднее значение)<br>(95 % ДИ) <sup>†</sup> |       |                                     |                                     |                                      | -0,36 <sup>‡</sup><br>(-0,56; -0,17) |
| Разность по<br>сравнению с<br>метформином<br>замедленного<br>высвобождения<br>(скорректированное<br>среднее значение)               |       | -0,06 <sup>‡</sup><br>(-0,26, 0,13) | -0,11 <sup>‡</sup><br>(-0,31; 0,08) | -0,46 <sup>‡</sup><br>(-0,66, -0,27) | -0,48 <sup>‡</sup><br>(-0,67; -0,28) |

|  |      |                                    |                                   |                                   |                                   |
|--|------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (95 % ДИ) <sup>†</sup>   |      |                                    |                                   |                                   |                                   |
| <b>Процент пациентов, достигших уровня HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>   | 43   | 39                                 | 43                                | 50 <sup>§§</sup>                  | 57 <sup>§§</sup>                  |
| <b>Масса тела</b>  |      |                                    |                                   |                                   |                                   |
| Исходный уровень (среднее значение)  | 92,1 | 90,3                               | 93,0                              | 88,3                              | 91,5                              |
| Процентное изменение от исходного уровня (скорректированное среднее значение)  | -2,1 | -3,0                               | -3,9                              | -3,5                              | -4,2                              |
| Разность по сравнению с метформином замедленного высвобождения (скорректированное среднее значение) (95 % ДИ) <sup>†</sup> |      | -0,9 <sup>§§</sup><br>(-1,6; -0,2) | -1,8 <sup>§</sup><br>(-2,6; -1,1) | -1,4 <sup>‡</sup><br>(-2,1; -0,6) | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,9; -1,4) |

\* Популяция "согласно назначенному лечению".

† Среднее значение по методу наименьших квадратов, скорректированное по ковариатам, включая исходное значение и фактор стратификации.

‡ p = 0,001 с коррекцией.

§ p < 0,01 с коррекцией.

§§ p < 0,05 с коррекцией.

#### Особые популяции

В трех исследованиях, проведенных в особых популяциях (пациенты пожилого возраста, пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации от 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до < 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также пациенты с ССЗ или высоким риском их развития), канаглифлозин добавлялся к текущей стабильной антидиабетической терапии (в виде диеты, монотерапии или комбинированной терапии).

#### Пациенты пожилого возраста

В общей сложности 714 пациентов в возрасте от  $\geq 55$  лет до  $\leq 80$  лет (227 пациентов в возрасте от 65 до  $< 75$  лет и 46 пациентов в возрасте от 75 до  $\leq 80$  лет) с неадекватным гликемическим контролем, получавшие текущую антидиабетическую терапию (антигипергликемическими препаратами и/или в виде диеты с физической нагрузкой), принимали участие в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании на протяжении 26 недель. На дозах 100 мг и 300 мг, соответственно, отмечались статистически значимые ( $p < 0,001$ ) изменения  $HbA_{1c}$  от исходных значений по сравнению с плацебо на  $-0,57\%$  и  $-0,70\%$  (см. разделы 4.2. и 4.8.).

#### Пациенты с рСКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

В анализе единого пула данных по пациентам ( $N = 721$ ), у которых исходные значения рСКФ составляли от 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, терапия канаглифлозином привела к клинически значимому снижению  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо на  $-0,47\%$  у получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и на  $-0,52\%$  у получавших канаглифлозин в дозе 300 мг. Среди пациентов с исходными значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации в диапазоне от 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, получавших канаглифлозин в дозах 100 мг и 300 мг, отмечалось среднее улучшение процентного изменения массы тела по сравнению с плацебо на  $-1,8\%$  и на  $-2,0\%$  соответственно.

В анализе единого пула данных по пациентам ( $N = 348$ ) с исходными значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> канаглифлозин привел к умеренному снижению  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо на  $-0,23\%$  у получавших канаглифлозин в дозе 100 мг и на  $-0,39\%$  у получавших канаглифлозин в дозе 300 мг.

Большинство пациентов с исходными значениями рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> получали инсулин и/или производные сульфонилмочевины. При добавлении канаглифлозина к инсулину и/или производным сульфонилмочевины, отмечалось увеличение эпизодов/событий гипогликемии, что соответствовало ожидаемому увеличению частоты гипогликемии при добавлении лекарственного препарата, применение которого само по себе не сопровождается гипогликемией, к инсулинотерапии и/или производным сульфонилмочевины (см. раздел 4.8.).

#### Глюкоза плазмы натощак

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях применение канаглифлозина в виде монотерапии или в виде добавления к одному или двум пероральным

антигипергликемическим препаратам привело к среднему снижению уровней ГПН от исходных значений по сравнению с плацебо в диапазоне от -1,2 ммоль/л до -1,9 ммоль/л у получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, а у получавших канаглифлозин в дозе 300 мг – в диапазоне от -1,9 ммоль/л до -2,4 ммоль/л. Эти снижения сохранялись на всем протяжении периода терапии и приближались к максимальной выраженности после первого дня терапии.

#### Постпрандиальная глюкоза

В условиях пробы со смешанной пищевой нагрузкой канаглифлозин в виде монотерапии или в виде добавления к одному или двум пероральным антигипергликемическим препаратам вызывал снижение уровней постпрандиальной глюкозы от исходных значений по сравнению с плацебо в диапазоне от -1,5 ммоль/л до -2,7 ммоль/л у получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, а у получавших канаглифлозин в дозе 300 мг – в диапазоне от -2,1 ммоль/л до -3,5 ммоль/л, что было обусловлено как снижениями концентраций глюкозы до приема пищи, так и снижениями постпрандиальных колебаний уровней глюкозы.

#### Масса тела

Канаглифлозин в дозах 100 мг и 300 мг как в виде монотерапии, так и в составе двухкомпонентной или трехкомпонентной терапии в условиях добавления к другим препаратам, приводил к статистически значимому процентному снижению массы тела за 26 недель по сравнению с плацебо. В двух 52-недельных исследованиях с активным контролем, где проводилось сравнение канаглифлозина с глимепиридом и ситаглиптином, были достигнуты стойкие и статистически значимые средние процентные снижения массы тела при добавлении канаглифлозина к метформину, составившие -4,2 % и -4,7 % у получавших канаглифлозин в дозах 100 мг и 300 мг соответственно, по сравнению с комбинацией глимепирида и метформина (1,0 %), а среди получавших канаглифлозин в дозе 300 мг в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины – на -2,5 %, по сравнению с ситаглиптином в комбинации с метформинном и производными сульфонилмочевины (0,3 %).

В субпопуляции пациентов (N = 208), участвовавших в исследовании двухкомпонентной терапии с метформинном и активным контролем, которым проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и компьютерная томография брюшной полости для определения распределения жировой и безжировой массы, установлено, что примерно две трети от потери массы тела на терапии канаглифлозином были обусловлены уменьшением

именно жировой массы, при этом уменьшение висцерального и абдоминального подкожного жира происходило в схожей степени. Двести одиннадцать (211) пациентов из клинического исследования, проводившегося в популяции пациентов пожилого возраста, приняли участие в отдельном компоненте исследования с изучением распределения жировой и безжировой массы путем проведения анализа, основанного на двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. При этом было установлено, что примерно две трети потери веса на терапии канаглифлозином были обусловлены потерей именно массы жировой ткани по сравнению с плацебо. Значимых изменений плотности костной ткани – как трабекулярного, так и кортикального компонента – не наблюдалось.

#### Артериальное давление

В плацебо-контролируемых исследованиях терапия канаглифлозином в дозах 100 мг и 300 мг вызывала средние снижения систолического артериального давления на -3,9 мм рт.ст. и -5,3 мм рт.ст. соответственно, по сравнению с плацебо (-0,1 мм рт.ст.), при менее выраженном эффекте в отношении диастолического артериального давления, средние изменения которого на терапии канаглифлозином в дозах 100 мг и 300 мг составили -2,1 мм рт.ст. и -2,5 мм рт.ст. соответственно, по сравнению с плацебо (-0,3 мм рт.ст.). Значимых изменений частоты сердечных сокращений не наблюдалось.

#### Пациенты с исходными значениями HbA<sub>1c</sub> от > 10 % до ≤ 12 %

В отдельном компоненте исследования, где участвовали пациенты с исходными значениями HbA<sub>1c</sub> от > 10 % до ≤ 12 %, получавшие канаглифлозин в виде монотерапии, терапия привела к снижениям HbA<sub>1c</sub> от исходных значений (без коррекции по эффекту плацебо) на -2,13 % и -2,56 % среди получавших канаглифлозин в дозах 100 мг и 300 мг, соответственно.

#### Сердечно-сосудистые исходы в программе CANVAS

Эффект канаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов с СД2 и установленными диагнозами ССЗ либо риском их развития (при наличии двух или более сердечно-сосудистых факторов риска) изучался в программе CANVAS (представлявшей собой объединенный анализ исследований CANVAS и CANVAS-R). Эти исследования были многоцентровыми, международными, рандомизированными, двойными слепыми, проводились в параллельных группах, со схожими критериями включения/невключения и в схожих популяциях пациентов. В программе CANVAS проводилось сравнение риска развития значимых сердечно-сосудистых событий, что определялось как комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую

смерть, инфаркт миокарда без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода, между группами канаглифлозина и плацебо на фоне стандартных видов терапии сахарного диабета и атеросклеротических ССЗ.

В исследовании CANVAS участники случайным образом распределялись в соотношении 1:1:1 для проведения терапии канаглифлозином в дозе 100 мг, канаглифлозином в дозе 300 мг или соответствующим плацебо. В исследовании CANVAS-R участники случайным образом распределялись в соотношении 1:1 для проведения терапии канаглифлозином в дозе 100 мг или соответствующим плацебо, при этом допускалась титрация до дозы в 300 мг (в зависимости от переносимости и гликемических потребностей) после недели 13. Допускалась коррекция сопутствующей антидиабетической терапии, а также терапии атеросклероза, согласно стандартам лечения этих заболеваний.

Всего лечение получили 10134 пациента (4327 в исследовании CANVAS и 5807 в исследовании CANVAS-R: всего 4344 пациента были случайным образом распределены для проведения терапии плацебо, а 5790 – для терапии канаглифлозином), при этом средняя длительность терапии составила 149 недель (223 недели в исследовании CANVAS и 94 недели в исследовании CANVAS-R). Сведения о витальном статусе были получены у 99,6 % участников от общего числа участвовавших в обоих исследованиях. Средний возраст составил 63 года, 64 % были мужского пола. У 66 % пациентов в анамнезе имелись диагностированные ССЗ, у 56 % в анамнезе имелась ИБС, у 19 % имелись цереброваскулярные заболевания, у 21 % - заболевания периферических сосудов; у 14 % в анамнезе имелась сердечная недостаточность.

Среднее исходное значение HbA<sub>1c</sub> составило 8,2 %, а средняя длительность сахарного диабета – 13,5 года.

Обязательным условием являлось значение рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент включения в исследование. Исходная функция почек была в норме или с легким нарушением у 80 % пациентов, а у 20 % пациентов – с умеренным нарушением (среднее значение рСКФ 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Исходно пациенты получали по крайней мере один антидиабетический лекарственный препарат, включая метформин (77 %), инсулин (50 %) и производные сульфонилмочевины (43 %).

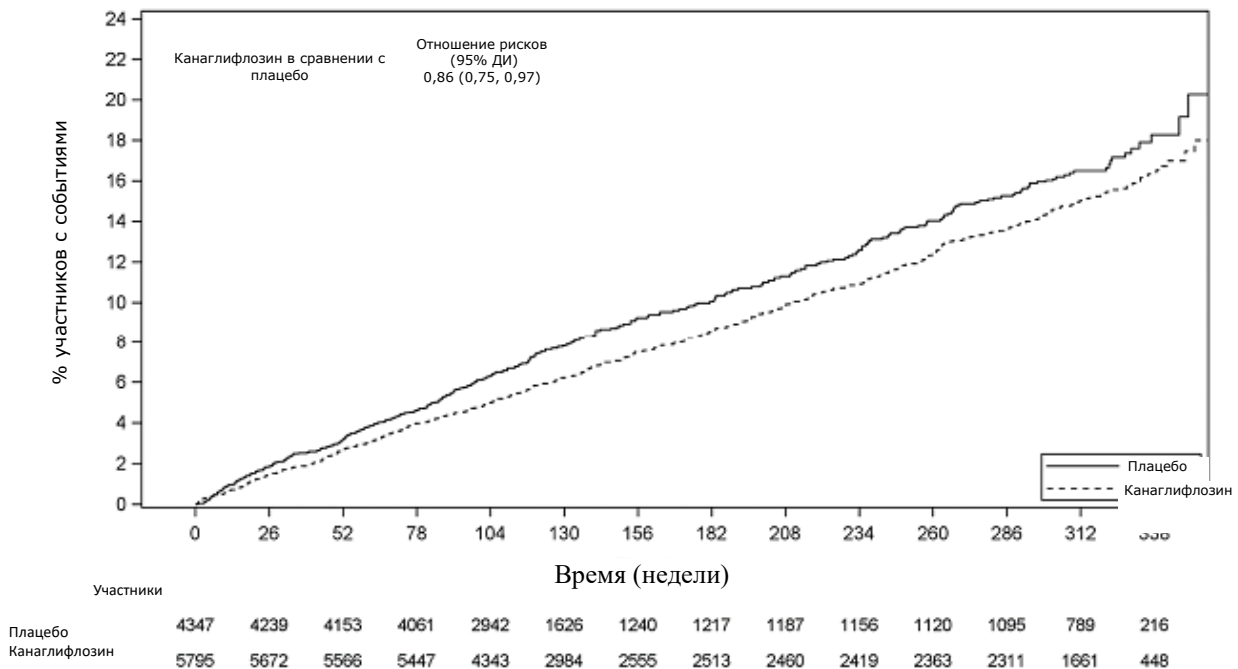
Первичной конечной точкой в программе CANVAS являлось время до первого развития значимого сердечно-сосудистого осложнения. Вторичными конечными точками, согласно процедуре последовательно обусловленного анализа гипотез, были общая смертность и

сердечно-сосудистая смертность.

У пациентов, вошедших в единый пул данных, основанных на группах канаглифлозина (анализ единого пула данных по канаглифлозину в дозе 100 мг, канаглифлозину в дозе 300 мг и канаглифлозину с титрацией по 100 мг до 300 мг), была ниже частота значимых сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с плацебо: 2,69 и 3,15 пациентов, соответственно, на 100 человеко-лет (отношение рисков в анализе единого пула данных: 0,86; 95 % ДИ; 0,75, 0,97).

Согласно графикам Каплана-Мейера по первым эпизодам значимых сердечно-сосудистых осложнений, представленным ниже, снижение частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений в группе канаглифлозина наблюдалось уже на неделе 26 и сохранялась на всем протяжении оставшейся части исследования (см. Рисунок 1).

**Рисунок 1. Время до первого эпизода значимых сердечно-сосудистых осложнений**

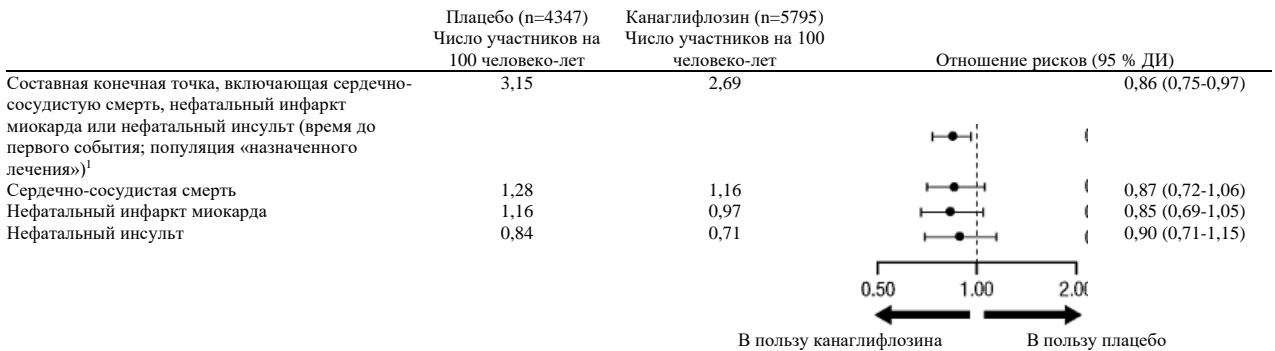


В общей сложности у 2011 пациентов значение рСКФ составляло от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Результаты и оценки значимых сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответствовали результатам в общей популяции.

Как показано на Рисунке 2, каждый компонент значимых сердечно-сосудистых осложнений в равной степени влиял на результаты общей оценки. Результаты для доз канаглифлозина

100 мг и 300 мг соответствовали результатам для объединенных дозирочных групп.

**Рисунок 2. Эффект терапии в отношении первичной составной конечной точки и ее компонентов**



<sup>1</sup> Значение P для превосходства (двустороннее) = 0,0158.

Общая смертность в программе CANVAS

В объединенной группе канаглифлозина отношение рисков для общей смертности по сравнению с плацебо было равно 0,87; 95 % ДИ (0,74, 1,01).

События сердечной недостаточности, требовавшие госпитализации, в программе CANVAS

Канаглифлозин снижал риск сердечной недостаточности, требующей госпитализации, по сравнению с плацебо (отношение рисков: 0,67; 95 % ДИ: 0,52, 0,87).

Нефрологические конечные точки в программе CANVAS

Время до первого подтвержденного в ходе экспертной оценки события нефропатии (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, потребность в заместительной почечной терапии и почечная смерть), отношение рисков составляло 0,53 (95 % ДИ: 0,33, 0,84) в группе канаглифлозина (0,15 события на 100 человеко-лет) по сравнению с плацебо (0,28 события на 100 человеко-лет). Кроме того, канаглифлозин уменьшал прогрессирование альбуминурии на 25,8 % по сравнению с плацебо на 29,2 % (отношение рисков: 0,73; 95 % ДИ: 0,67, 0,79) у пациентов с исходной нормо- или микроальбуминурией.

Нефрологические исходы в исследовании CREDENCE

Влияние канаглифлозина 100 мг на почечные явления у взрослых пациентов с СД2 и ДН с рСКФ от 30 до < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбуминурией (от >300 до 5000 мг/г креатинина) изучали в исследовании CREDENCE (исследование клинической оценки канаглифлозина и почечных явлений при сахарном диабете с установленной нефропатией). Это было многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. В исследовании CREDENCE сравнивали риск событий составной конечной точки ДН, включающей терминальную



стадию почечной недостаточности, удвоение креатинина сыворотки и почечную или сердечно-сосудистую смерть, в группах канаглифлозина 100 мг и плацебо в дополнение к стандартной фоновой терапии ДН, включающей иАПФ или БАР. Канаглифлозин в дозе 300 мг в данном исследовании не изучался.

В исследовании CREDENCE участников рандомизировали в соотношении 1:1 для получения канаглифлозина 100 мг или плацебо со стратификацией по рСКФ на скрининге: от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и от 60 до < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Терапию канаглифлозином в дозе 100 мг продолжали до начала диализа или трансплантации почки.

В общей сложности 4397 участников получили лечение со средней продолжительностью 115 недель. Медиана возраста была равна 63 годам, 66 % были мужского пола.

Средний исходный уровень HbA<sub>1c</sub> была равен 8,3 %, исходное медианное соотношение альбумина/креатинина в моче – 927 мг/г. Наиболее часто применявшимися при исходной оценке антигипергликемическими препаратами были инсулин (65,5 %), бигуаниды (57,8 %) и производные сульфонилмочевины (28,8 %). Практически все участники (99,9 %) на момент рандомизации получали иАПФ или БАР. Примерно 92 % участников получали препараты для лечения ССЗ (кроме иАПФ/БАР) при исходной оценке, из них примерно 60 % антиагреганты (в том числе ацетилсалициловую кислоту) и 69 % – статины.

Средняя исходная рСКФ составляла 56,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и примерно у 60 % популяции исходная рСКФ составляла < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Процент пациентов с ССЗ в анамнезе составил 50,4 %; у 14,8 % пациентов в анамнезе имелась сердечная недостаточность.

Первичной составной конечной точкой в исследовании CREDENCE было время до первого из следующих событий: терминальной почечной недостаточности (ТПН, что определялось как рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, начало хронического диализа или трансплантация почки), удвоение креатинина сыворотки и почечная или сердечно-сосудистая смерть.

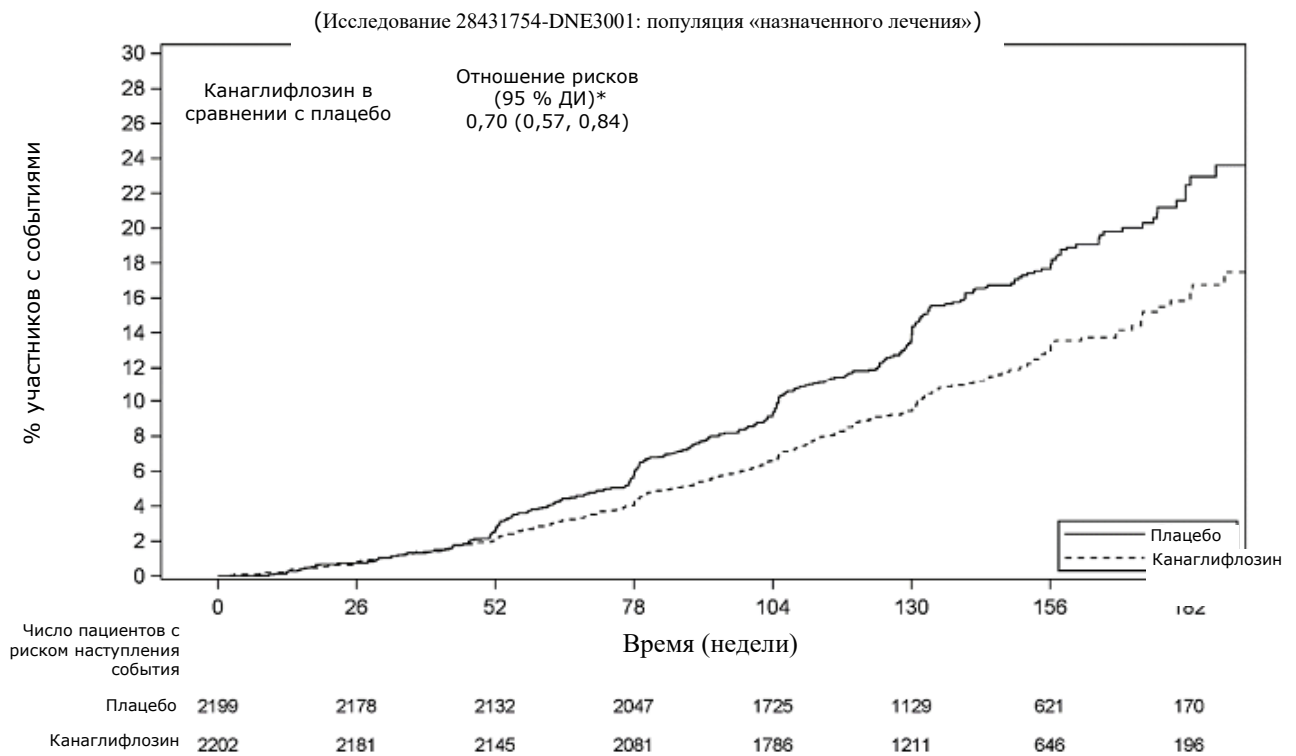
Канаглифлозин в дозе 100 мг статистически значимо снижал риск развития первого из событий первичной составной конечной точки, включающей ТПН, удвоение креатинина сыворотки и почечную или сердечно-сосудистую смерть [p<0,0001; отношение рисков: 0,70; 95 % ДИ: 0,57, 0,84] (см. Рисунок 4). Эффект терапии был схож во всех подгруппах, в том числе во всех трех стратах, выделенных на основании рСКФ, и у участников с ССЗ в анамнезе и без него.

На основании кривой Каплана-Мейера для времени до первого события составной

первичной конечной точки (см. ниже), эффект канаглифлозина в дозе 100 мг терапии проявлялся, начиная с недели 52, и сохранялся до конца исследования (см. Рисунок 3).

Канаглифлозин в дозе 100 мг статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистых вторичных конечных точек, о чем свидетельствуют данные на Рисунке 4.

**Рисунок 3. CREDESCENCE: время до первого события составной первичной конечной точки**



\* 95 % ДИ (доверительный интервал для повторяющихся оценок) для первичной конечной точки с частотой ошибок I типа для множественных сравнений, контролируемой на двустороннем уровне значимости 0,05.

Рисунок 4. Эффект терапии в отношении составной первичной конечной точки и ее компонентов, а также вторичных конечных точек

|  | Плацебо         |                                     | Канаглифлозин   |                                     | Отношение рисков (95% ДИ) | Значение P |
|--|-----------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------------|------------|
|  | n/N (%)         | Частота событий на 100 человеко-лет | n/N (%)         | Частота событий на 100 человеко-лет |                           |            |
| <b>Конечная точка</b>  |                 |                                     |                 |                                     |                           |            |
| Первичная составная конечная точка   | 340/2199 (15,5) | 6,12                                | 245/2202 (11,1) | 4,32                                | 0,70 (0,57,0,84)*         | <0,0001    |
| ТПН  | 165/2199 (7,5)  | 2,94                                | 116/2202 (5,3)  | 2,04                                | 0,68 (0,54,0,86)          | 0,0015     |
| Удвоение креатинина сыворотки  | 188/2199 (8,5)  | 3,38                                | 118/2202 (5,4)  | 2,07                                | 0,60 (0,48,0,76)          | <0,0001    |
| Почечная смерть  | 5/2199 (0,2)    | 0,09                                | 2/2202 (0,1)    | 0,03                                | -                         | -          |
| С-С смерть †   | 140/2199 (6,4)  | 2,44                                | 110/2202 (5,0)  | 1,90                                | 0,78 (0,61,1,00)          | NS         |
| Составная конечная точка: С-С смерть/ГСН   | 253/2199 (11,5) | 4,54                                | 179/2202 (8,1)  | 3,15                                | 0,69 (0,57,0,83)          | 0,0001     |
| С-С смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт   | 269/2199 (12,2) | 4,87                                | 217/2202 (9,9)  | 3,87                                | 0,80 (0,67,0,95)          | 0,0121     |
| ГСН  | 141/2199 (6,4)  | 2,53                                | 89/2202 (4,0)   | 1,57                                | 0,61 (0,47,0,80)          | 0,0003     |
| Составная конечная точка: удвоение креатинина сыворотки, ТПН и почечная смерть   | 224/2199 (10,2) | 4,04                                | 153/2202 (6,9)  | 2,70                                | 0,66 (0,53,0,81)          | <0,0001    |
| С-С смерть †   | 140/2199 (6,4)  | 2,44                                | 110/2202 (5,0)  | 1,90                                | 0,78 (0,61,1,00)          | NS         |
| Общая смертность   | 201/2199 (9,1)  | 3,50                                | 168/2202 (7,6)  | 2,90                                | 0,83 (0,68,1,02)          | NS         |
| Составная конечная точка: С-С смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, ГСН и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии | 361/2199 (16,4) | 6,69                                | 273/2202 (12,4) | 4,94                                | 0,74 (0,63,0,86)          | NS         |



ДИ - доверительный интервал; ТПН - терминальная почечная недостаточность; С-С - сердечно-сосудистая; NS - статистически не значимо; ГСН - госпитализация по поводу сердечной недостаточности; ИМ - инфаркт миокарда.

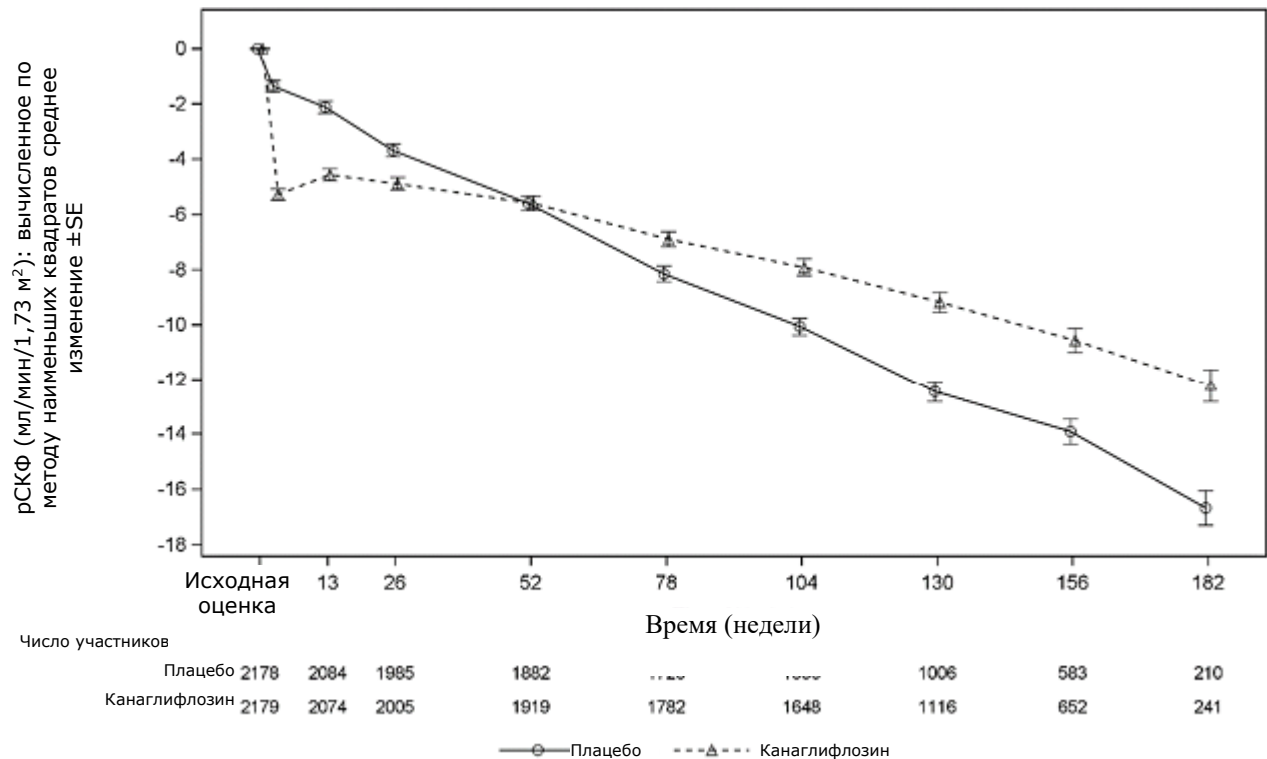
\* 95 % ДИ (доверительный интервал для повторяющихся оценок) для первичной конечной точки с частотой ошибок I типа для множественных сравнений, контролируемой на двустороннем уровне значимости 0,05.

Для проверки первичной и вторичных конечных точек эффективности использовали двусторонний уровень альфа 0,022 и 0,038, соответственно.

† Сердечно-сосудистая смерть входит в составную первичную конечную точку и во вторичную конечную точку, для которых была выполнена формальная проверка гипотез.

Как показано на Рисунке 5, у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось прогрессирующее линейное снижение рСКФ с течением времени; в группе канаглифлозина, напротив, наблюдалось острое снижение на неделе 3 с последующим более медленным снижением с течением времени; после недели 52 вычисленное по методу наименьших квадратов среднее снижение рСКФ было меньше в группе канаглифлозина по сравнению с группой плацебо, эффект терапии сохранялся до конца лечения.

Рисунок 5. Вычисленное по методу наименьших квадратов среднее изменение рСКФ от исходного уровня в динамике (популяция для анализа «во время лечения»)



В исследовании CREDENCE частота почечных нежелательных явлений была ниже в группе канаглифлозина в дозе 100 мг по сравнению с группой плацебо (5,71 и 7,91 на 100 человеко-лет в группах канаглифлозина в дозе 100 мг и плацебо соответственно).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

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.

#### Абсорбция

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 значительно не изменяется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

#### Биотрансформация

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 %).

#### Элиминация

После приема однократной дозы <sup>14</sup>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.

#### Почечная недостаточность

$C_{\max}$  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 ХПН.

Выведение канаглифлозина посредством диализа было минимальным.

#### Печеночная недостаточность

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  $AUC_{\infty}$  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.

#### Лица пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

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

#### 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.

#### Дети (в возрасте от 0 до 18 лет)

В ходе педиатрического клинического исследования I фазы были изучены фармакокинетика и фармакодинамика канаглифлозина у детей и подростков в возрасте  $\geq 10$  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.

#### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении и генотоксичности, особый вред для человека не выявлен.

#### Канцерогенность и мутагенность

Канаглифлозин не повышал частоту развития опухолей у самцов или самок мышей в 2-летнем исследовании на дозах в 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг. На наиболее высокой дозе в 100 мг/кг значения AUC превышают в 14 раз таковые на клинической дозе в 300 мг. Канаглифлозин повышал частоту развития тестикулярных опухолей из клеток Лейдига у самцов крыс на всех изученных дозах (10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг); на наименьшей дозе в 10 мг/кг показатели AUC составляют примерно 1,5 раза от таковых при приеме клинической дозы в 300 мг. Более высокие дозы канаглифлозина (100 мг/кг) у самцов и самок крыс повышали частоту развития феохромоцитом и опухолей почечных канальцев. На уровне отсутствия наблюдаемого эффекта (NOEL) в отношении развития феохромоцитом и опухолей почечных канальцев, который составлял 30 мг/кг/сут, значения AUC примерно в 4,5 раза превышают таковые при ежедневном приеме клинической дозы в 300 мг. Исходя из доклинических исследований, а также клинических исследований для уточнения механизма, развитие опухолей из клеток Лейдига, клеток почечных канальцев и феохромоцитом считается специфичной особенностью крыс как вида. Вызываемые канаглифлозином опухоли почечных канальцев и феохромоцитомы у крыс, по-видимому, обусловлены мальабсорбцией углеводов в связи с ингибирующей активностью канаглифлозина в отношении SGLT1 в кишечнике крыс; в клинических исследованиях, проведенных для уточнения механизма, не было выявлено мальабсорбции углеводов у человека на дозах канаглифлозина, в 2 раза превышающих максимальную рекомендованную клиническую дозу. Опухоли из клеток Лейдига сопровождаются



повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), что является известным механизмом формирования опухолей из клеток Лейдига у крыс. В 12-недельном клиническом исследовании у пациентов мужского пола, получавших канаглифлозин, увеличения уровня ЛГ без стимуляции не отмечалось.

По данным теста Эймса с метаболической активацией или без нее канаглифлозин не обладал мутагенным действием. В анализе на клетках лимфомы мыши *in vitro* канаглифлозин обладал мутагенным действием, но только при отсутствии метаболической активации. В исследовании образования микроядер у крыс после перорального введения препарата *in vivo* и в тесте с образованием ДНК-комет у крыс после перорального введения препарата *in vivo* канаглифлозин не обладал мутагенным или кластогенным действием.

#### Репродуктивная токсичность

В исследовании пре- и постнатального развития применение канаглифлозина у самок крыс с дня гестации 6 по день лактации 20 приводило к снижению массы тела потомства мужского и женского пола на дозах, токсичных в отношении организма матери, которые превышали 30 мг/кг/сут (показатели экспозиции составляли  $\geq 5,9$  раза от достигаемых у человека при приеме канаглифлозина в дозе, рекомендованной для человека). Токсичность в отношении материнского организма ограничивалась задержкой набора массы тела.

Канаглифлозин не продемонстрировал эффектов в отношении фертильности и раннего развития эмбриона у крыс в показателях экспозиции до 19 раз выше таковых у человека при применении препарата в максимальной дозе, рекомендованной для человека.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза безводная

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза

Магния стеарат

#### Пленочная оболочка

Инвокана, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Опадрай II 85F92209 желтый*



Поливиниловый спирт, частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

Инвокана, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Опадрай II 85F18422 белый*

Поливиниловый спирт, частично гидролизованный

Титана диоксид

Макрогол 3350

Тальк

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток помещают в поливинилхлорид/алюминиевые блистеры.

1, 3, 9 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

*Республика Казахстан*

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Контактные телефоны:

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(003925)-(РГ-RU)

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 07.12.2023

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Инвокана доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>