МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗЕМИГЛО

Регистрационный номер: ЛП-005247.

Торговое наименование: Земигло.

Международное непатентованное наименование: гемиглиптин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В одной таблетке содержится:

ядро:

действующее вещество: гемиглиптина тартрата сесквигидрат – 68,9 мг (в пересчете на гемиглиптин – 50,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат;

оболочка: опадрай II оранжевый*.

* – опадрай II оранжевый (85F43172) содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк, краситель FD&C Yellow#6/Sunset Yellow FCF Aluminum Lake, краситель железа оксид красный.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, в форме стилизованного «лимона». На одной стороне таблеток имеется гравировка «LG» и знак «~» под надписью, на другой стороне – риска.

139923

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения, ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пероральный гипогликемический препарат, ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), который повышает уровень активных инкретиновых гормонов, включая глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), тем самым снижая концентрацию глюкозы в крови. ГПП-1 и ГИП стимулируют выработку и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к снижению образования глюкозы в печени. Инкретиновые гормоны быстро разрушаются под действием ДПП-4. Гемиглиптин селективно ингибирует активность ДПП-4, увеличивая продолжительность действия инкретиновых гормонов. Гемиглиптин демонстрирует в 3400 и 9500 раз более высокую селективность по отношению к ДПП-4, по сравнению с селективностью к ДПП-8 и ДПП-9, соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Более 1500 пациентов с сахарным диабетом 2 типа были включены в рандомизированные контролируемые клинические исследования. В целом, гемиглиптин улучшал гликемический контроль при применении в виде монотерапии или комбинированной терапии.

Подбор дозы гемиглиптина

Эффективность и безопасность монотерапии гемиглиптином оценивались в плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы продолжительностью 12 недель. При применении препарата в дозах 50 мг, 100 мг и 200 мг среднее изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 12-й неделе относительно исходного уровня составило -0,98%, -

0,74% и -0,78% (скорректированные по данным, полученным во время приема плацебо: -0,92%, -0,68% и -0,72%) соответственно.

Применение гемиглиптина в виде монотерапии

Эффективность и безопасность монотерапии гемиглиптином оценивались в плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы продолжительностью 24 недели. По результатам ковариационного анализа (ANCOVA) скорректированное по плацебо среднее изменение показателя HbA1c относительно исходных значений на 24-й неделе составило -0,705% (95%-й доверительный интервал (ДИ): от -1,041% до -0,368%), показав, что клиническая эффективность гемиглиптина превосходила эффективность плацебо. Лечение гемиглиптином в дозе 50 мг в течение дополнительных 28-ми недель сопровождалось дальнейшим снижением показателя HbA1c, а степень изменений относительно исходных значений на 52-й неделе составила -0,87% ($p < 0,0001$).

Применение гемиглиптина в качестве дополнения к терапии метформином

Эффективность и безопасность применения гемиглиптина в качестве дополнения к терапии метформином оценивались в ходе сравнительного исследования III фазы продолжительностью 24 недели с активным контролем. По результатам ANCOVA для изменения показателя HbA1c относительно исходных значений на 24-й неделе установлено, что разница между группами, рассчитанная по методу наименьших квадратов, составляла 0,056% (90% ДИ: от - 0,117% до 0,23%) для группы, принимающей гемиглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки, и 0,04% (90% ДИ: от -0,121% до 0,2%) - для группы, принимающей гемиглиптин в дозе 25 мг 2 раза в сутки. Было продемонстрировано, что клиническая эффективность гемиглиптина сравнима с эффективностью препарата сравнения ситаглиптина. Исследование было продлено до 52-х недель. Изменение показателя HbA1c от исходных значений в период продления исследования было клинически и статистически значимым ($p < 0,0001$) в течение всех 52-х недель во всех

группах лечения. Снижение HbA1c было наиболее выраженным на 6-й неделе с последующим дальнейшим постепенным снижением.

Применение гемиглиптина в качестве дополнения к комбинированной терапии метформином и сульфонилмочевиной

Эффективность и безопасность тройной комбинированной терапии с метформином и сульфонилмочевиной оценивались в рамках плацебо-контролируемого исследования III фазы продолжительностью 24 недели. Ковариационный анализ был проведен с использованием исходного уровня HbA1c в качестве ковариаты с включением показателя снижения глимепирида в качестве фактора применительно к изменению уровня HbA1c на 24-й неделе. В основной анализируемой популяции среднее наименьших квадратов изменения уровня HbA1c на 24-й неделе после применения исследуемой терапии составило -0,877 ± 0,166% ($p < 0,0001$) в группе применения гемиглиптина и -0,012 ± 0,179% ($p = 0,9476$) в группе применения плацебо, свидетельствуя о значимом снижении показателя относительно исходного уровня в группе применения гемиглиптина. Так как 95% ДИ межгрупповой разности в изменении составил (-1,092%, -0,638%), т. е. верхний предел был меньше 0, было подтверждено превосходство гемиглиптина.

Применение гемиглиптина и метформина в качестве начальной терапии

Эффективность и безопасность применения гемиглиптина в составе начальной комбинированной терапии метформином оценивались в клиническом исследовании III фазы с активным контролем продолжительностью 24 недели. Для оценки изменения уровня HbA1c на 24-й неделе относительно исходного уровня был выполнен ковариационный анализ. Согласно полученным результатам, 95% ДИ межгрупповой разности в средних наименьших квадратов изменения уровня HbA1c в группе комбинированной терапии и в каждой группе монотерапии составил (-1,02%, -0,63%) в группе комбинированной терапии в сравнении с группой применения гемиглиптина и (-0,82%, -0,41%) в группе комбинированной

терапии в сравнении с группой применения метформина. Таким образом, верхние пределы обоих ДИ были меньше 0 ($p < 0,001$), что подтверждает превосходство комбинированной терапии.

Вариабельность гликемии при применении гемиглиптина в сравнении с ситаглиптином или глимепиридом

Эффективность гемиглиптина в отношении САГК (средней амплитуды колебаний гликемии) и безопасность начальной комбинированной терапии гемиглиптином в сравнении с ситаглиптином или глимепиридом в сочетании с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивались в многоцентровом рандомизированном открытом поисковом исследовании в параллельных группах с активным контролем. Изменение показателя САГК на 12-й неделе составило -43,11 мг/дл, -38,27 мг/дл и -21,74 мг/дл в группе применения гемиглиптина в сочетании с метформином, группе применения ситаглиптина в сочетании с метформином и группе применения глимепирида в сочетании с метформином соответственно.

Согласно результатам тестирования различий между группами, в группах применения ингибиторов ДПП-4, т. е. в группе применения гемиглиптина и метформина и группе применения ситаглиптина и метформина, показатель САГК снизился по сравнению с группой применения сульфонилмочевины, т. е. с группой применения глимепирида и метформина (гемиглиптин: $p = 0,0306$, ситаглиптин: $p = 0,0292$).

Терапия гемиглиптином у пациентов с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность монотерапии гемиглиптином или комбинированной терапии с инсулином и сульфонилмочевиной у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек оценивали в рамках двойного слепого исследования продолжительностью 52 недели. На 12-й неделе изменение уровня HbA1c составило -0,96% и 0,21% в группах применения гемиглиптина и плацебо соответственно, указывая на значимое различие между группами ($p < 0,0001$). Скорректированная средняя разность между группами составила -1,20% при

двустороннем 95% ДИ от -1,53% до -0,87%. Верхний предел 95% ДИ межгрупповой разности в изменении уровня HbA1c (уровень HbA1c на 12-й неделе - уровень HbA1c на 0-й неделе) был меньше 0, что подтверждает превосходство применения гемиглиптина над применением плацебо. Эффективность гемиглиптина сохранялась в течение 52-х недель.

Добавление гемиглиптина к терапии инсулином (с метформином /без метформина)

Эффективность и безопасность добавления гемиглиптина к монотерапии инсулином или комбинированной терапии инсулином в сочетании с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивались в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании III фазы в параллельных группах продолжительностью 24 недели.

Первичный критерий эффективности анализировали в модели ковариационного анализа, в которой применение метформина и страну использовали в качестве фиксированных факторов, а исходное значение в качестве ковариаты. В популяции полного анализа среднее наименьших квадратов (± SE) изменения уровня HbA1c через 24 недели относительно исходного уровня составило -0,816% (0,1150%) при применении гемиглиптина и -0,131% (0,1357%) при применении плацебо. Разность между группами составляла -0,685%, при этом 95% ДИ составил -0,941%, -0,429%. Верхний предел 95% ДИ межгрупповой разности в изменении уровня HbA1c был ниже 0, что свидетельствует о более высоком уровне гликемического контроля при приеме гемиглиптина по сравнению с плацебо.

Данные, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о хорошей переносимости гемиглиптина и указывают на то, что его общий профиль безопасности был по меньшей мере сопоставим с таковым препарата сравнения.

Пациенты пожилого возраста

При объединенном анализе 1605 пациентов (306 пациентов старше 65 лет) с диабетом 2 типа, включая 1146 пациентов (190 пациентов старше 65 лет),

получавших лечение гемиглиптином, которые были рандомизированы в рамках 7 контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности, эффективность и безопасность в подгруппе пациентов старше 65 лет были сопоставимы с таковыми в общей исследуемой популяции.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного перорального приема препарата здоровыми добровольцами гемиглиптин быстро всасывается, при этом максимальная концентрация (C_{max}) достигается в течение 1-5 ч после приема дозы. При приеме в рекомендуемой дозе 50 мг C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) составляли 62,7 нг/мл и 743,1 нг•ч/мл, соответственно. Системная экспозиция увеличивалась пропорционально дозе при диапазоне доз от 50 до 400 мг.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови *in vitro* составляет 29% для гемиглиптина и 35-48% для его метаболитов.

Метаболизм

Гемиглиптин метаболизируется с участием изофермента 3A4 цитохрома P450 – CYP3A4. Гемиглиптин и его главный метаболит (LC15-0636) составляют 65-100% и 0-17,5% радиоактивности в плазме, соответственно. LC15-0636, гидроксилированный метаболит гемиглиптина, в 2 раза фармакологически активнее, чем гемиглиптин. Исследования *in vitro* показали, что гемиглиптин не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 и не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4. Поэтому маловероятно, что гемиглиптин будет взаимодействовать с другими препаратами, которые метаболизируются с участием данных изоферментов.

Выведение

После перорального приема [^{14}C]-меченого гемиглиптина здоровыми добровольцами 27% радиоактивности обнаруживается в кале и 63% радиоактивности обнаруживается в моче. Период полувыведения ($T_{1/2}$) гемиглиптина после перорального приема составляет приблизительно 17 ч, а $T_{1/2}$ его метаболита LC15-0636 – 24 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Было изучено влияние нарушения функции почек на фармакокинетику гемиглиптина. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин), умеренной степени тяжести (КК 30-50 мл/мин), тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности (с проведением гемодиализа) площадь под фармакокинетической кривой от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) увеличивалась в 1,20, 2,04, 1,50, 1,69 раза для гемиглиптина и в 0,91, 2,17, 3,07 и 2,66 раза для его метаболита LC15-0636 по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Общее количество действующего вещества, то есть суммарно гемиглиптина и его метаболита LC15-0636, увеличивалось менее чем или примерно в 2 раза у пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести.

Пациенты с нарушением функции печени

Было изучено влияние нарушения функции печени на фармакокинетику гемиглиптина. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени воздействие гемиглиптина (AUC) после однократной дозы было на 50% и 80% выше, чем у здоровых участников исследования. Легкое нарушение функции печени оказало лишь незначительное влияние (ниже на 5-10%) на образование LC15-0636, являющегося метаболитом гемиглиптина, тогда как при умеренном нарушении функции печени образование LC15-0636 было приблизительно на 30% ниже по сравнению со здоровыми участниками исследования. Нарушение функции печени не оказало выраженного влияния на показатели выведения с мочой, поэтому снижение

общего клиренса гемиглиптина, наблюдаемое у пациентов с нарушением функции печени, обусловлено замедлением метаболизма гемиглиптина. $T_{1/2}$ гемиглиптина и LC15-0636 незначительно увеличились у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени ингибирование ДПП-4 незначительно снизилось по сравнению со здоровыми участниками исследования (от 5% до 10%), однако, влияние ингибирования ДПП-4 на AUEC (площать под кривой эффекта) или E_{max} (максимальная эффективность) не было статистически значимым. На основании профиля эффективности и безопасности гемиглиптина, полученном в клинических и доклинических исследованиях, ожидается, что при легком и умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не потребуется.

Пол

Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется. Различия C_{max} и AUC_{inf} не имели клинического значения.

Расовая принадлежность

У пациентов европеоидной расы наблюдалось снижение C_{max} на 28% и AUC_{inf} на 5%, соответственно, по сравнению с пациентами корейского происхождения.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с целью улучшения гликемического контроля (в качестве вспомогательной терапии в дополнение к диете и физическим нагрузкам).

Препарат может назначаться в монотерапии или в комбинации:

- с метформином в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших лечение, с недостаточным контролем заболевания с помощью только диеты и физических упражнений;
- с метформином у пациентов с ненадлежащим гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином в максимально переносимой дозе;

- с метформином и препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии метформином и препаратами сульфонилмочевиной в максимально переносимой дозе;
- с инсулином (в сочетании с метформином или без него) у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии инсулином в стабильной дозе.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гемиглиптину и любым другим вспомогательным веществам препарата.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности в анамнезе (например, ангионевротический отек, анафилаксия), связанные с приемом других ингибиторов ДПП-4 (см. раздел «Побочное действие»).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- **С осторожностью**
  - Нарушение функции печени тяжелой степени (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).
  - Сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA (см. раздел «Особые указания»).
  - Панкреатит в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).
  - Пожилой возраст (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Хорошо контролируемых исследований гемиглиптина у беременных женщин не проводилось, поэтому применение гемиглиптина во время беременности не рекомендуется.

Период грудного вскармливания

Информация об экскреции гемиглиптина в грудное молоко у человека отсутствует. Исследования на животных показали, что гемиглиптин проникает в грудное молоко. Во время грудного вскармливания не следует применять препарат Земигло.

Способ применения и дозы

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата Земигло составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Максимальная доза - 50 мг в сутки.

В случае пропуска дозы ее следует принять сразу, как только пациент вспомнит об этом. Не следует принимать двойную дозу в один день.

При применении в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином может возникнуть необходимость снизить дозу препаратов сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Опыт клинического применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении препарата в данной группе пациентов (см. раздел «Фармакокинетика», «С осторожностью»).

Применение у пациентов пожилого возраста

Профили эффективности и безопасности применения гемиглиптина не отличались у молодых и пожилых пациентов. Однако препарат Земигло следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, так как физиологические функции, включая функции печени и почек, обычно снижены в данной группе пациентов.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

В общей сложности 1895 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 1338 пациентов, получавших лечение гемиглиптином, были рандомизированы в 8 контролируемых клинических исследованиях по оценке безопасности и эффективности препарата (7 двойных слепых и 1 открытое исследований), проведенных для оценки влияния гемиглиптина на гликемический контроль.

При объединенном анализе 1605 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включая 1146 пациентов, получавших гемиглиптин, рандомизированных в 7 контролируемых клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности, общая частота нежелательных реакций в течение 12-ти или 24-х недель среди пациентов, получавших гемиглиптин, была выше, чем в группе применения плацебо, и аналогична таковой, наблюдавшейся среди пациентов в группе применения активного контроля (8,1% в группе применения гемиглиптина, 3,1% в группе применения плацебо и 8,6% в группе применения активного контроля).

При объединенном анализе 310 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших лечение гемиглиптином, из 2 контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности, общая частота развития нежелательных реакций с 24-й по 52-ю неделю составила 4,5%.

В клиническом исследовании с участием 290 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (включая 192 пациента, получавших лечение гемиглиптином), в котором гемиглиптин добавляли к инсулинотерапии, общая частота развития нежелательных реакций у пациентов, получавших гемиглиптин в течение 24 недель, составила 3,6%.

Не зарегистрировано ни одной серьезной нежелательной реакции, связанной с применением гемиглиптина, во всех 8 клинических исследованиях.

Табличное резюме нежелательных реакций

Поскольку клинические исследования проводятся в разных условиях, частота развития нежелательных реакций, наблюдаемая в рамках клинических исследований лекарственного препарата, не может напрямую сравниваться с частотой, наблюдаемой в рамках клинических исследований другого лекарственного препарата, и может не отражать частоту развития нежелательных реакций в клинической практике.

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам (СОК) и предпочтительным терминам (ПТ) с указанием частоты развития. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000) или частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В таблице 1 указаны нежелательные реакции в течение 12-ти или 24-х недель, выявленные при проведении объединенного анализа во время 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Таблица 1. Частота нежелательных реакций за период 12-ти или 24-х недель по системно-органным классам у пациентов, получавших гемиглиптин, по результатам объединенного анализа.

Системно-органный класс **Нежелательная реакция**	**Частота** **N = 1146**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Дискомфорт в животе	Нечасто
Боль в верхней части живота	Нечасто
Запор	Нечасто
Диарея	Нечасто
Диспепсия	Часто
Отрыжка	Нечасто
Нарушение со стороны желудка	Нечасто
Язва желудка	Нечасто
Геморрагический гастрит	Нечасто
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто
Гиперхлоргидрия	Нечасто

Тошнота	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Недомогание	Нечасто
Отечность	Нечасто
Инфекции и инвазии	
Бессимптомная бактериурия	Нечасто
Назофарингит	Нечасто
Инфекция верхних дыхательных путей	Нечасто
Инфекция мочевыводящих путей	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонение от нормы активности аланинаминотрансферазы	Нечасто
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Нечасто
Повышение активности амилазы	Нечасто
Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови	Нечасто
Повышение активности ферментов печени	Нечасто
Повышение активности липазы	Нечасто
Снижение активности ферментов поджелудочной железы	Нечасто
Снижение массы тела	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Нечасто
Гипергликемия	Нечасто
Гипертриглицеридемия	Нечасто
Гипогликемия	Часто
Нарушение распознавания симптомов-предвестников гипогликемии	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Артралгия	Нечасто
Миалгия	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Диабетическая нейропатия	Нечасто
Головокружение	Нечасто
Головная боль	Нечасто
Гипестезия	Нечасто
Головная боль напряжения	Нечасто
Психические нарушения	
Бессонница	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Вульвовагинальный зуд	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	

Носовое кровотечение	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Реакция фоточувствительности	Нечасто
Кожный зуд	Нечасто
Генерализованный зуд	Нечасто
Сыпь	Нечасто
Крапивница	Нечасто

В таблице 2 приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся с 24-й по 52-ю неделю и выявленные при объединенном анализе 2 контролируемых клинических исследований.

Таблица 2. Частота нежелательных реакций с 24-й по 52-ю неделю по системно-органным классам у пациентов, получавших гемиглиптин, согласно результатам объединенного анализа

Системно-органный класс **Нежелательная реакция**	**Частота** **N = 310**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Лейкоцитоз	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Боль в животе	Нечасто
Диарея	Нечасто
Тошнота	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Желтуха	Нечасто
Инфекции и инвазии	
Бессимптомная бактериурия	Нечасто
Назофарингит	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Нечасто
Повышение активности амилазы	Часто
Увеличение частоты сердечных сокращений	Нечасто
Повышение активности ферментов печени	Нечасто
Повышение активности липазы	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия	Нечасто
Нарушение распознавания симптомов-предвестников гипогликемии	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	Нечасто

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Крапивница	Нечасто

В таблице 3 указаны нежелательные реакции, зарегистрированные в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании добавления гемиглиптина к инсулинотерапии.

Таблица 3. Частота нежелательных реакций по системно-органным классам у пациентов, получавших гемиглиптин в рамках исследования добавления гемиглиптина к инсулинотерапии

Системно-органный класс **Нежелательная реакция**	**Частота** **N = 192**
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия	Часто
Лабораторные и инструментальные	
Повышение активности липазы	Нечасто
Увеличение массы тела	Нечасто

Пострегистрационное наблюдение

В таблице 4 указаны нежелательные реакции, зарегистрированные во время пострегистрационного наблюдения.

Таблица 4. Частота нежелательных реакций, зарегистрированных во время пострегистрационного наблюдения пациентов, принимавших препарат Земигло

Системно-органный класс **Нежелательная реакция**	**Частота** **N = 3036**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диспепсия	Нечасто
Запор	Редко
Тошнота	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Редко
Головокружение	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Сыпь	Редко
Нарушения метаболизма и питания	
Гипогликемия	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышенный уровень креатинина в плазме крови	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	

Укачивание	Редко

Спонтанные сообщения со всего мира, полученные в пострегистрационном периоде

Дополнительные сообщения о следующих нежелательных реакциях поступили во время пострегистрационного применения препарата. Поскольку эти нежелательные реакции описаны в добровольных сообщениях из популяции неопределенного размера, не всегда возможно оценить их частоту и установить причинную связь с применением препарата: тошнота, крапивница, периферический отек, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, отек лица, отек губ, гипогликемия, панкреатит, пневмония.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

В объединенном анализе данных 7 рандомизированных контролируемых исследований гемиглиптина за 12 или 24 недели гипогликемия была зарегистрирована у 12 пациентов (1,0%). Гипогликемия, наблюдавшаяся у пациентов в клинических исследованиях, в основном оценивалась как имеющая легкую степень тяжести и полностью разрешалась. Случаев развития тяжелой гипогликемии зарегистрировано не было.

При объединенном анализе 2 контролируемых исследований гемиглиптина гипогликемия развилась у одного пациента (0,3%) в период с 24-й по 52-ю неделю. Состояние данного пациента нормализовалось во время исследования, в связи с чем последующее лечение не потребовалось.

В клиническом исследовании применения гемиглиптина в качестве дополнения к инсулинотерапии гипогликемия наблюдалась у 5 пациентов (2,6%). Гипогликемия была легкой или умеренной степени тяжести, и состояние пациентов нормализовалось в период проведения исследования.

Реакции повышенной чувствительности

Реакции повышенной чувствительности на фоне приема гемиглиптина не были зарегистрированы ни в одном из 8 клинических исследований

Передозировка

В ходе клинических исследований здоровые добровольцы получали гемиглиптин в многократных дозах до 600 мг в течение 10 дней. При этом наблюдался один случай развития учащенного сердцебиения при приеме разовой дозы 600 мг гемиглиптина. Нет опыта применения препарата в клинических исследованиях в дозе более 600 мг в сутки.

В случае передозировки следует применять обычные меры поддерживающей терапии, например, удаление невсосавшейся части препарата из желудочно-кишечного тракта, проведение клинического мониторинга (включая электрокардиографию) и назначение поддерживающей терапии в соответствии с клиническим статусом пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гемиглиптин метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. Исследования *in vitro* показали, что гемиглиптин и его активный метаболит не являются ингибиторамим изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 и не являются индукторами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4. Поэтому маловероятно, что гемиглиптин будет взаимодействовать с другими препаратами, которые метаболизируются с участием данных изоферментов.

Исследования *in vitro* также показали, что гемиглиптин не индуцирует Р-гликопротеин, однако в высокой концентрации в небольшой степени ингибирует опосредованный Р-гликопротеином транспорт. Поэтому маловероятно, что гемиглиптин в терапевтических концентрациях будет взаимодействовать с другими субстратами Р-гликопротеина.

Влияние гемиглиптина на другие лекарственные средства

В клинических исследованиях гемиглиптин не оказывал существенного влияния на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, глимепирида,

розувастатина, дапаглифлозина или эмпаглифлозина, что указывает на низкую вероятность его лекарственного взаимодействия с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, транспортером органических катионов (OCT) и УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) в условиях *in vivo*.

С метформином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и метформина в дозе 2000 мг, являющегося субстратом OCT1 и OCT2, приводило к снижению C_{max} метформина на 13%, но не влиял на AUC метформина в равновесном состоянии.

С пиоглитазоном

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 200 мг и пиоглитазона в дозе 30 мг приводило к снижению AUC и C_{max} пиоглитазона, являющегося субстратом изоферментов CYP2C8 и CYP3A4, на 15% и 17%, соответственно. Однако данные показатели для активных метаболитов пиоглитазона не изменялись в равновесном состоянии.

С глимепиридом

Одновременное применение многократных доз 50 мг гемиглиптина с однократной дозой глимепирида 4 мг, являющегося субстратом CYP2C9, не оказало существенного влияния на фармакокинетику глимепирида в равновесном состоянии.

С розувастином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и розувастатина в дозе 20 мг, являющегося субстратом CYP2C9 и 3A4, не оказало существенного влияния на фармакокинетику розувастатина в равновесном состоянии.

С дапаглифлозином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и дапаглифлозина в дозе 10 мг, являющегося субстратом UGT1A9, не оказало существенного влияния на фармакокинетику дапаглифлозина в равновесном состоянии.

С эмпаглифлозином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и эмпаглифлозина в дозе 25 мг, являющегося субстратом UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9, не оказало существенного влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина в равновесном состоянии.

Влияние других лекарственных средств на гемиглиптин

В клинических исследованиях метформин, пиоглитазон, розувастатин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин существенно не изменяли фармакокинетику гемиглиптина. Кетоконазол не оказывал существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина и его активного метаболита. Таким образом, сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 не приводят к клинически значимым лекарственным взаимодействиям. Однако, рифампицин значительно уменьшал экспозицию гемиглиптина. Поэтому совместное применение с другими сильными индукторами изофермента CYP3A4, включая рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и рифабутин, не рекомендуется.

С метформином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и метформина в дозе 2000 мг, существенно не влияло на фармакокинетику гемиглиптина и его активного метаболита в равновесном состоянии.

С пиоглитазоном

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 200 мг и пиоглитазона в дозе 30 мг, существенно не влияло на фармакокинетику гемиглиптина и его активного метаболита в равновесном состоянии.

С кетоконазолом

Одновременное применение многократных доз 400 мг 1 раз в сутки кетоконазола, являющегося сильным ингибитором CYP3A4, с однократной дозой 50 мг гемиглиптина повышало значение AUC действующего вещества, то есть суммарно гемиглиптина и его активного метаболита, в 1,9 раза в равновесном состоянии.

С рифампицином

Одновременное применение многократных доз 600 мг 1 раз в сутки рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4, с однократной дозой 50 мг гемиглиптина снижало значения AUC и C_{max} гемиглиптина на 80% и 59% соответственно. Значение C_{max} активного метаболита гемиглиптина существенно не изменялось, тогда как значение AUC было снижено на 36% в равновесном состоянии.

С розувастином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и розувастатина в дозе 20 мг, не оказывало существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина в равновесном состоянии.

С дапаглифлозином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и дапаглифлозина в дозе 10 мг не оказывало существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина в равновесном состоянии.

С эмпаглифлозином

Повторное одновременное применение гемиглиптина в дозе 50 мг и эмпаглифлозина в дозе 25 мг не оказывало существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина в равновесном состоянии.

Особые указания

Сердечная недостаточность

Имеется ограниченный клинический опыт применения препарата Земигло у пациентов с сердечной недостаточностью I класса по классификации NYHA. Поэтому следует с осторожностью применять препарат у данной категории пациентов. Применение препарата Земигло у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации NYHA не рекомендовано.

Реакции повышенной чувствительности

Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с аллергическими реакциями и реакциями повышенной чувствительности на любой из ингредиентов препарата Земигло.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о случаях развития тяжелых реакций повышенной чувствительности у пациентов, получавших лечение препаратом Земигло. Эти реакции включают синдром Стивенса-Джонсона. При подозрении на развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности следует прекратить прием препарата Земигло. Следует оценить другие возможные причины развития данной реакции и начать проведение альтернативной терапии.

Острый панкреатит

Сообщалось о случаях развития панкреатита у пациентов, принимавших препарат Земигло. В связи с этим, пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита, таких как стойкая сильная боль в животе.

При подозрении на панкреатит прием гемиглиптина должен быть отменен, и его прием возобновлять не следует.

При применении препарата Земигло у пациентов с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность (см. раздел «С осторожностью»).

Применение с лекарственными препаратами, повышающими риск развития гипокликемии

Известно, что препараты сульфонилмочевины или инсулин могут вызывать гипогликемию. В связи с этим может потребоваться снижение дозы препарата сульфонилмочевины или инсулина для снижения риска развития гипогликемии при применении в комбинации с препаратом Земигло.

Тяжелая и инвалидизирующая артралгия

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о случаях развития тяжелой и инвалидизирующей артралгии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ДПП-4. Время возникновения симптомов

после начала терапии варьировало от 1 дня до нескольких лет. Пациенты испытывали облегчение симптомов после прекращения лечения.

У некоторых пациентов отмечался рецидив симптомов при повторном возобновлении лечения тем же препаратом или другим ингибитором ДПП-4.

Ингибиторы ДПП-4 могут являться возможной причиной развития сильной боли в суставах. В этом случае необходимо прекратить прием препарата.

Буллезный пемфигоид

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о случаях развития буллезного пемфигоида, требующего госпитализации, у пациентов, принимавших другие ингибиторы ДПП-4. В зарегистрированных случаях состояние пациентов в основном нормализовалось после применения системной и топической иммуносупрессивной терапии и отмены терапии ингибитором ДПП-4. Следует информировать пациентов о том, что они должны сообщать о появлении волдырей или эрозий лечащему врачу во время лечения препаратом Земигло. При подозрении на буллезный пемфигоид прием препарата Земигло следует прекратить и обратиться к врачу по поводу постановки диагноза и надлежащего лечения.

Вспомогательные вещества

В состав оболочки таблетки входит краситель Sunset Yellow FCF, который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При управлении автотранспортом или использовании механизмов необходимо соблюдать осторожность, так как во время терапии препаратом Земигло может возникать головокружение. Кроме того, пациентов необходимо предупредить о риске развития гипогликемии при приеме препарата Земигло в сочетании с другими гипогликемическими препаратами, которые могут вызывать гипогликемию (производные сульфонилмочевины, инсулин).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминиевая фольга.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи, Франция.

Производитель

ЭлДжи Кем, Лтд., Республика Корея.

LG Chem, Ltd., Republic of Korea.

151, Osongsaengmyeong 1-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

АО «Санофи Россия».

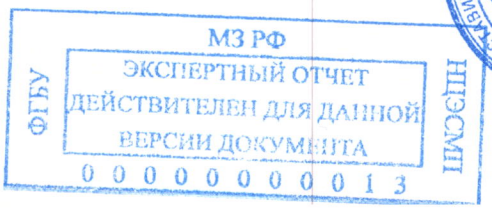
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Ступина К.С.





139923