

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «24» 06 2015 г.
№ 468

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ЗЕМИГЛО**

Торговое название

Земигло

Международное непатентованное название

Гемиглиптин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг

Состав


Одна таблетка содержит

активное вещество – гемиглиптина тартрата сесквигидрат 68.90 мг
(эквивалентно 50 мг гемиглиптина)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102),
целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), натрия кроскармеллоза,
натрия стеарил фумарат

состав плёночной оболочки: Опадрай II оранжевый 85F43172 (спирт
поливиниловый, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 3350, тальк,
сансет желтый (E110), алюминиевый пигмент, железа оксид красный
(E172)

Описание

Таблетки, лимonoобразной формы, покрытые пленочной оболочкой,
оранжевого цвета, с гравировкой  на одной стороне таблетки и с риской
для разлома на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Средство для лечения сахарного диабета. Сахароснижающие препараты
для перорального приема. Ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP4).
Гемиглиптин.

Код АТХ А10ВН06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного перорального применения гемиглиптина у здоровых добровольцев, гемиглиптин быстро всасывается, T_{max} отмечается через 1-5 часов после приема дозы. При приеме гемиглиптина в рекомендуемой дозе 50 мг, C_{max} и AUC составляют 62,7 нг/мл и 743,1 нг•ч/мл, соответственно. Общее воздействие увеличивается пропорционально дозе в диапазоне 25 ~ 400 мг.

Распределение

Степень связывания гемиглиптина с белками плазмы крови *in vitro* составляет 29%, а его метаболитов - 35% ~ 48 %.

Биотрансформация

Метаболизм гемиглиптина происходит при участии фермента CYP3A4. В плазме уровень гемиглиптина и его основного метаболита (LC15-0636) составляют 65 % ~ 100 % и 0 % ~ 17.5 % от радиоактивности образца. Гидроксилированный метаболит гемиглиптина LC15-0636 является фармакологически активным и по силе действия в два раза превышает гемиглиптин. В исследованиях *in vitro* выявлено, что гемиглиптин не оказывает ингибирующего действия в отношении CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 и не является индуктором CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 или 3A4. Поэтому, маловероятно, что гемиглиптин может вызвать взаимодействие с другими препаратами, метаболизм которых осуществляется посредством указанных ферментов.

Выведение

После перорального применения [^{14}C]гемиглиптина у здоровых добровольцев радиоактивность определялась в кале (27%) или моче (63%). Период полувыведения гемиглиптина и LC15-0636 после перорального приема составляет приблизительно 17 часов и 24 часа, соответственно.

Нарушение функции почек

Была проведена оценка влияния нарушения функции почек на фармакокинетику гемиглиптина. У больных с легкой степенью нарушения функции почек (КК: 50 ~ 80 мл/мин), с умеренной степенью нарушения (КК: 30 ~ 50 мл/мин), с тяжелой степенью нарушения (КК: <30 мл/мин) и с терминальной стадией заболевания почек (на гемодиализе), AUC_{inf} гемиглиптина увеличивается в 1,20, 2,04, 1,50 и 1,69 раза, а AUC_{inf} LC15-0636 – в 0,91, 2,17, 3,07 и 2,66 раза при сравнении с AUC_{inf} в группе пациентов с нормальной функцией почек. Общий активный компонент, сумма гемиглиптина и LC15-0636, увеличивается приблизительно в 2 раза у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек плазменный уровень гемиглиптина увеличивается по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Следовательно, гемиглиптин следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным или

тяжелым нарушением функции почек (См. разделы «Особые указания» и «Противопоказания»).

Пациентам, которым требуется проведение гемодиализа, гемиглиптин можно принимать независимо от времени проведения гемодиализа.

Пол

Корректировка дозы с учетом пола не требуется. Разница между C_{\max} и AUC_{inf} у мужчин и женщин не является клинически значимой.

Раса

У лиц европеоидной расы определяется снижение C_{\max} на 28 % и АUC на 20 % при сравнении показателей у корейских пациентов.

Пожилые пациенты

Из общего количества участников (N=752) клинических исследований гемиглиптина II и III фазы, 88 пациентов (11,7%) были в возрасте 65 лет и старше. Контролируемые клинические исследования гемиглиптина не включали в себя достаточное количество пожилых пациентов, которое позволило бы провести сравнение ответа у пожилых больных от ответа больных более молодого возраста. Гемиглиптин следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, поскольку у пациентов данной популяции, как правило, снижены физиологические функции, включая печень и почки.

Фармакодинамика

Механизм действия

Земигло является представителем класса пероральных гипогликемических препаратов, называемых ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), которые, повышают уровень активных гормонов инкретин, включая глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП), тем самым снижая уровни глюкозы в крови. Активные ГПП-1 и ГИП способствуют увеличению синтеза инсулина и высвобождению из бета-клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также снижает секрецию глюкагона из альфа-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени. Однако данные инкретины быстро разрушаются под воздействием ДПП-4. Земигло избирательно подавляет активность ДПП-4, улучшая длительную активацию инкретиновых гормонов. Земигло демонстрирует избирательность, которая превышает таковую у ДПП-8 и ДПП-9 более чем в 3400 и более чем в 9500 раз, соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинической программе, в которой в общей сложности участвовало 700 пациентов, включенных в 3 клинических исследования, проводилась оценка пользы применения Земигло у больных сахарным диабетом 2-го типа и риск, ассоциируемый с данной терапией.

Эффективность и безопасность применения Земигло в режиме монотерапии оценивали в плацебо-контролируемом исследовании II фазы продолжительностью 12 недель. Среднее изменение уровня гликозилированного гемоглобина HbA_{1C} по сравнению с исходным на 12

неделе составило -0,98%, -0,74% и -0,78% (при сопоставлении с данными пациентов, получавших плацебо), -0,92%, -0,68% и -0,72%) у принимавших Земигло в дозах 50 мг, 100 мг и 200 мг, соответственно.

Оценку эффективности и безопасности применения Земигло в режиме монотерапии проводили в плацебо-контролируемом исследовании III фазы продолжительностью 24 недели. Анализ ковариаций для изменения уровня HbA_{1c} на 24 неделе по сравнению с исходным (W₂₄ - W₀) показал, что среднее снижение HbA_{1c} с по сравнению с исходным уровнем у получавших плацебо составило -0,705% [90% ДИ от -1,041 до -0,368]. Таким образом, было установлено, что клиническая эффективность Земигло превосходила таковую в группе плацебо. Исследование было продлено до 52 недель. В продленной части исследования, анализ изменения HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем выявил устойчивый гликемический контроль, обусловленный действием Земигло в течение 52 недель. Дальнейшее снижение уровня HbA_{1c} наблюдалось при продолжении терапии Земигло в дозе 50 мг в течение следующих 28 недель, и степень изменения уровня по сравнению с исходным на 52 неделе (-0,87%) было по прежнему клинически и статистически значимым (p<0,0001).

В 24-недельном исследовании III фазы с использованием активного препарата сравнения проводилась оценка безопасности и эффективности применения Земигло в комбинированной терапии. Ковариантный анализ изменения уровня HbA_{1c} на 24 неделе по сравнению с исходным уровнем (W₂₄ - W₀) показал, что разница между группами (в каждой группе схемы лечения гемиглиптин - ситаглиптин) в среднем изменении по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем составила 0,056% [90% ДИ от -0,117 до 0,23] в группе пациентов, получавших по 50 мг один раз в сутки и 0,04% [90% ДИ от -0,121 до 0,2] в группе пациентов, получавших по 25 мг дважды в сутки. Таким образом, клиническая эффективность Земигло была, как минимум, сопоставима с таковой препарата сравнения, ситаглиптина. Исследование было продлено до 52 недель. В продленной части исследования изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным было клинически и статистически значимым (p<0,0001) на протяжении 52 недель во всех группах терапии. Максимальное снижение уровня HbA_{1c} было отмечено на 6 неделе с последующим постепенным снижением. На протяжении 28-недельного продленного периода достигнутый уровень HbA_{1c} удавалось легко поддерживать во всех трех группах.

Данные, полученные в клинических исследованиях, показали хорошую переносимость Земигло, профиль безопасности которого был, как минимум, сопоставим с профилем безопасности препарата сравнения.

Показания к применению

- для лечения сахарного диабета 2 типа, в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у

взрослых пациентов в качестве монотерапии; или в сочетании с метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при монотерапии метформином.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 50 мг Земигло один раз в сутки, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарата необходимо принять таблетку как можно скорее, при этом необходимо учесть, что в один день нельзя принимать двойную дозу.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Пациентам с умеренно или тяжело выраженным нарушением функции почек следует применять Земигло с осторожностью. Земигло можно принимать независимо от графика проведения гемодиализа.

Нарушение функции сердца

Клинический опыт применения препарата у пациентов с сердечной недостаточностью I класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничен. Следовательно, в данной популяции пациентов Земигло следует назначать с осторожностью. Земигло не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации NYHA.

Нарушение функции печени

Оценка влияния нарушения функции печени на фармакокинетику гемиглиптина не проводилась. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Земигло у пациентов данной популяции.

Пожилые пациенты

Количество пациентов пожилого возраста, участвующих в контролируемых клинических исследованиях гемиглиптина было недостаточным для того, чтобы можно было определить, отличается ли реакция на препарат у пожилых пациентов от реакции у более молодых пациентов.

Применение у детей

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

Побочные действия

Резюме по профилю безопасности

Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших гемиглиптин в проведенных клинических испытаниях, была схожей с таковой у пациентов в группе плацебо и в группе активного контроля.

Количество пациентов, прекративших лечение в связи с развитием нежелательных явлений, было схожим в группе пациентов, получавших гемиглиптин, и в группе пациентов, получавших плацебо (0,79% и 0,78%, соответственно).

Ни в одном из клинических исследований не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с Земигло.

Список нежелательных реакций

Поскольку условия проведения клинических исследований весьма отличались, частота нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях препарата, не может быть напрямую сопоставлена с показателями клинических исследований другого препарата и не может отражать частоту нежелательных реакций, наблюдаемых на практике.

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам (СОК) и частоте. Классификация по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), неизвестно (нельзя установить частоту по имеющимся данным).

Два плацебо-контролируемых исследования режимов монотерапии, одно продолжительностью 12 месяцев и второе – 24 недели, включали пациентов, получавших гемиглиптин по 50 мг один раз в сутки.

Краткий обзор нежелательных реакций, зарегистрированных у $\geq 1\%$ пациентов при приеме 50 мг гемиглиптина 1 раз в сутки в режиме монотерапии

Часто

-гипогликемия

В одном исследовании применения метформина в комбинированной терапии с использованием активного препарата в качестве контроля участвовали пациенты, получавшие гемиглиптин в дозе 25 мг два раза в сутки, гемиглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки и ситаглиптин в дозе 100 мг один раз в сутки.

Краткий обзор нежелательных реакций, зарегистрированных у $\geq 1\%$ пациентов при приеме гемиглиптина в дозе 50 мг 1 раза в сутки в исследовании комбинированной терапии

Часто

- повышение уровня амилазы в крови
- повышение уровня липазы

Нечасто

- бессимптомная бактериурия

При приеме гемиглиптина в дозе 25 мг два раза в сутки

Часто

- бессимптомная бактериурия
- повышение уровня липазы
- крапивница

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

В двух плацебо-контролируемых исследованиях применения гемиглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки в режиме монотерапии у 2 пациентов (1,59%) была зарегистрирована гипогликемия. В активно-контролируемом исследовании применения гемиглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки в качестве дополнения в комбинированной терапии за первые 24 недели

гипогликемия была зарегистрирована у одного пациента (0,71%), а затем за 28 недель – у 3 пациентов (2,7%). Гипогликемия, возникшая у пациентов в клинических исследованиях, была оценена, как слабо выраженная, и быстро прошла.

Анафилактические реакции

В исследовании комбинированной терапии с использованием активного препарата сравнения у двух пациентов (1,71%), получавших по 25 мг гемиглиптина дважды в сутки и стабильную дозу метформина в течение первых 24-х недель и по 50 мг один раз в день - в течение следующих 28 недель, произошла анафилактическая реакция, которая не была связана с применением гемиглиптина.

Противопоказания

- серьезные реакции гиперчувствительности в анамнезе (отек Квинке или анафилаксия на любой другой ингибитор ДПП-4);
- сахарный диабет 1-го типа
- диабетический кетоацидоз
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Метаболизм гемиглиптина происходит при участии фермента CYP3A4. В исследованиях *in vitro* выявлено, что гемиглиптин не является ингибитором CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4, равно как не является индуктором CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4. Поэтому, маловероятно, что Земигло® может взаимодействовать с другими препаратами, метаболизм которых осуществляется посредством указанных ферментов. Лабораторные исследования также показали, что гемиглиптин не является индуктором Р-гликопротеина (P-GP), однако, умеренно ингибируемый P-GP служит медиатором транспорта вещества при его высокой концентрации. Таким образом, вероятность того, что гемиглиптин способен вызывать взаимодействия с другими субстратами P-GP в терапевтических концентрациях, крайне мала.

Влияние гемиглиптина на другие лекарственные препараты

В клинических исследованиях гемиглиптин не оказывал значительного влияния на фармакокинетику метформина и пиоглитазона, в условиях *in vivo* было выявлено, что гемиглиптин обладает незначительной способностью вызывать взаимодействие лекарственных средств с субстратами CYP3A4, CYP2C8 и транспортёрами органических катионов (ОСТ).

Метформин: При повторном совместном применении 50 мг гемиглиптина с 2000 мг метформина, субстрата ОСТ1 и ОСТ2, отмечено снижение C_{\max} метформина на 13%, тогда как АУС метформина осталась без изменений.

Пиоглитазон: При повторном совместном применении 50 мг гемиглиптина с 30 мг пиоглитазона отмечено снижение АУС и C_{\max} пиоглитазона на 15%

и 17%, соответственно. Однако AUC и C_{\max} активных метаболитов пиоглитазона остались без изменений.

Влияние других лекарственных препаратов на гемиглиптин

В клинических исследованиях не отмечено существенного влияния метформина и пиоглитазона на фармакокинетику гемиглиптина. Не отмечено существенного влияния кетоконазола на фармакокинетику гемиглиптина. Следовательно, сильные и умеренные ингибиторы CYP3A4 не будут являться причиной клинически значимого лекарственного взаимодействия. С другой стороны, рифампицин (рифампин) существенно снижает силу воздействия гемиглиптина. Таким образом, совместное применение с другими сильными индукторами CYP3A4, включая рифампицин (рифампин), дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин и фенобарбитал, не рекомендуется.

Метформин: Совместное применение 50 мг гемиглиптина с 2000 мг метформина, субстрата OAT1 и OAT2, не оказало существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина.

Пиоглитазон: Совместное применение 50 мг гемиглиптина с 30 мг пиоглитазона, субстрата CYP2C8 и 3A4, не оказало существенного влияния на фармакокинетику гемиглиптина.

Кетоконазол: При повторном применении кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4, отмечено увеличение AUC активного компонента, суммы гемиглиптина и его активного метаболита, в 1,9 раз.

Рифампицин: При повторном применении рифампицина, сильного индуктора CYP3A4, отмечено снижение AUC и C_{\max} гемиглиптина на 80% и 59%, соответственно. Значение C_{\max} активного метаболита гемиглиптина существенно не изменилось, а AUC уменьшилась на 41%.

Особые указания

Нарушение функции почек

Пациентам с умеренно или тяжело выраженным нарушением функции почек следует применять Земигло с осторожностью. Земигло можно принимать независимо от графика проведения гемодиализа.

Нарушение функции сердца

Клинический опыт применения препарата у пациентов с сердечной недостаточностью I класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничен. Следовательно, в данной популяции пациентов Земигло следует назначать с осторожностью. Земигло не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации NYHA.

Нарушение функции печени

Оценка влияния нарушения функции печени на фармакокинетику гемиглиптина не проводилась. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Земигло у пациентов данной популяции.

Реакции повышенной чувствительности

Следует соблюдать осторожность при применении Земигло у пациентов с аллергическими реакциями или реакциями повышенной чувствительности на любой из ингредиентов, входящих в состав препарата.

Острый панкреатит

В проведенных клинических исследованиях Земигло не зарегистрировано ни одной нежелательной реакции в форме острого панкреатита в связи с применением гемиглиптина. Однако имеются сообщения о случаях острого панкреатита у пациентов, принимающих другие ингибиторы рецептора ДПП-4. Пациенты должны быть информированы о характерных симптомах острого панкреатита: постоянная сильная боль в области живота. При подозрении на панкреатит следует прекратить прием гемиглиптина и больше не принимать его. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Применение у детей

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

Беременность

Адекватные, надежно контролируемые исследования Земигло у беременных женщин не проводились, поэтому использовать его во время беременности не рекомендуется.

Лактация

Информация об экскреции гемиглиптина в грудное молоко женщины отсутствует, кормящим женщинам принимать Земигло не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Земигло не оказывает известного воздействия на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Передозировка

Симптомы: тахикардия при приеме 600 мг гемиглиптина.

Опыт применения в дозах, превышающих 600 мг, в клинических исследованиях отсутствует.

Лечение: специфического антидота нет. В случае передозировки следует применять стандартные меры, включающие в себя удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта. Рекомендуются общие поддерживающие меры, промывание желудка, назначение активированного угля, клинический мониторинг (включая ЭКГ) и применение поддерживающей терапии исходя из клинического состояния пациента.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной/ поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой

По 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик/ Владелец регистрационного удостоверения

LG Life Sciences Ltd., Корея

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com