

Zemiglo® 50 mg tabletas recubiertas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Zemiglo® 50 mg tabletas recubiertas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene tartrato de gemigliptina sesquihidratado 68.9 mg, equivalente a 50 mg de gemigliptina.

Para obtener la lista completa de excipientes, vea la *Lista de excipientes*.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Zemiglo® es una tableta recubierta, de color naranja con el símbolo de LG grabado en bajo relieve y con un patrón de ondas de un lado y una línea de partición del otro.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicación terapéutica

Zemiglo® de 50 mg es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Zemiglo® de 50 mg puede administrarse:

1. Como monoterapia, o
2. En combinación con:
 - metformina, en pacientes sin tratamiento farmacológico previo que no han podido controlarse solamente con dieta y ejercicio.
 - metformina, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina sola.
 - metformina y sulfonilurea, en pacientes con control glucémico inadecuado a pesar de utilizar la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea.

4.2 Posología y método de administración

Vía de administración: oral

Posología

Adultos

La dosis diaria máxima recomendada de Zemiglo® es de 50 mg una vez al día. Si se omite una dosis en el horario habitual, se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, no se debe tomar una dosis doble en el mismo día.

Cuando se utilice en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesario reducir la dosis de esta última a fin de prevenir episodios de hipoglucemia (ver la sección de *Advertencias y precauciones para el uso*).

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección de *Advertencias y precauciones para el uso*).

Información adicional en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia clínica limitada en pacientes con estado funcional cardíaco clase I de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA, *por sus siglas en inglés*). Por lo tanto, gemigliptina se debe usar con precaución en esta población. Zemiglo® no está recomendado para pacientes con un estado funcional cardíaco clases II-IV de la NYHA.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis e gemigliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No existe suficiente experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se deben tomar precauciones especiales ante el uso de Zemiglo® en esta población.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad de gemigliptina no fueron diferentes entre los pacientes jóvenes y los de edad avanzada. Aun así, y dado que en edades avanzadas la función renal y hepática tienden a deteriorarse, el medicamento deberá usarse con precaución en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no se han establecido.

Método de administración

Se puede tomar Zemiglo® con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Zemiglo® está contraindicado para pacientes con

- Antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), como angioedema o anafilaxia (véase la sección de *Reacciones adversas*).
- Diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia hepática
- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda
- Uso con medicamentos que producen hipoglucemia
- Artralgias severas e incapacitantes
- Excipientes

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis (véase la sección de *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia cardiaca

Existe experiencia clínica limitada en pacientes con estado funcional cardiaco clase I de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Por lo tanto, gemigliptina se debe usar con precaución en esta población. Zemiglo® no está recomendado para pacientes con un estado funcional cardiaco clases II-IV de la NYHA.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada, no se requiere ajustar la dosis. No hay experiencia con gemigliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que el uso de este medicamento en estos pacientes debe hacerse con particular cuidado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe de tener cuidado al administrarse en pacientes con reacciones alérgicas y de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de Zemiglo® (véase la sección de *Reacciones adversas*).

Pancreatitis aguda

En los estudios clínicos conducidos con gemigliptina, no se reportaron reacciones adversas de pancreatitis aguda relacionada con este fármaco. Sin embargo, existen reportes de pancreatitis aguda en pacientes que toman otros inhibidores del receptor de dipeptidil peptidasa (DPP-4). Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar gemigliptina y no se debe iniciar nuevamente. También se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Uso con medicamentos que producen hipoglucemia.

Se sabe que las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia. Por ende, al combinar gemigliptina con una sulfonilurea, puede requerirse reducir la dosis de esta última para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Artralgias severas incapacitantes.

Se han reportados casos post-comercialización de artralgias severas incapacitantes en pacientes bajo tratamiento con otros inhibidores de DPP-4. Los síntomas han aparecido desde unos días después del inicio del tratamiento hasta tras varios años de terapia sostenida. Se observó una mejoría sintomática con la suspensión del medicamento. Un subgrupo de pacientes tuvo reactivación de la sintomatología al reiniciar el mismo inhibidor de la DPP-4 u otro medicamento de la misma clase terapéutica. Si bien no hay reportes de este tipo para la gemigliptina, debe considerarse el uso de inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de artralgias severas y, si esta llegase a ocurrir, se debe probar el efecto de la discontinuación del medicamento.

Excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo ocaso FCF. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción.

Evaluación *in vitro* de posibles interacciones.

La enzima responsable del metabolismo de gemigliptina es CYP3A4. Los estudios *in vitro* indicaron que gemigliptina y su metabolito activo no son inhibidores de CYP1A2, 2A6, 2B6,

2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4 ni son inductores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ó 3A4. Por lo tanto, es improbable que gemigliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías metabólicas. Los estudios *in vitro* indicaron que la gemigliptina no inducía a la glucoproteína P (P-gp), mientras que inhibía ligeramente el transporte mediado por P-gp en altas concentraciones. Por lo tanto, es improbable que gemigliptina cause interacciones con otros sustratos P-gp en concentraciones terapéuticas.

Evaluación *in vivo* de posibles interacciones

Efectos de gemigliptina sobre otros fármacos

En estudios clínicos, gemigliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, pioglitazona o glimepirida, proporcionando evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y proteína transportadora de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la coadministración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de metformina en 13% pero no afectó el AUC de metformina en estado de equilibrio.

Pioglitazona: la coadministración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, sustrato de CYP2C8 y de CYP3A4, disminuyó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de pioglitazona en 15% y 17%, respectivamente. Sin embargo, estos parámetros de los metabolitos activos de pioglitazona no cambiaron.

Glimepirida: la coadministración de dosis múltiples de 50 mg de gemigliptina con una dosis única de 4 mg de glimepirida, sustrato de CYP2C9, no alteró de manera sustantiva la farmacocinética de glimepirida en estado de equilibrio.

Efectos de otros fármacos sobre la gemigliptina

En estudios clínicos, la metformina y pioglitazona no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina. El ketoconazol no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina o de su metabolito activo. Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A4 potentes y moderados no causarán interacciones farmacológicas clínicamente significativas. La rifampicina, por otro lado, disminuyó significativamente la exposición de gemigliptina. Por lo tanto, la coadministración con otros inductores de CYP3A4, incluyendo rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina y fenobarbital no se recomienda.

Metformina: la coadministración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, no alteró significativamente la farmacocinética en estado estacionario de gemigliptina o de su metabolito activo.

Pioglitazona: la coadministración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4, no alteró significativamente la farmacocinética en estado de equilibrio de gemigliptina o de su metabolito activo.

Ketoconazol: la administración de dosis múltiples de 400 mg una vez al día de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, con una dosis única de 50 mg de gemigliptina incrementó el AUC de la fracción activa, la suma de gemigliptina y su metabolito activo, 1.9 veces en el estado de equilibrio.

Rifampicina: la administración de dosis múltiples de 600 mg una vez al día de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 con una dosis única de 50 mg de gemigliptina disminuyó el AUC y la C_{máx} de gemigliptina en 80% y 59%, respectivamente. La C_{máx} del metabolito activo de gemigliptina no se afectó significativamente, pero el AUC en estado de equilibrio disminuyó en 36%.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados en pacientes embarazadas con gemigliptina; por lo tanto, el uso de gemigliptina no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia

No hay información sobre la excreción de gemigliptina en leche humana. Los estudios en animales han mostrado excreción de gemigliptina en leche materna. No se debe usar Zemiglo® durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y el uso de máquinas.

Zemiglo® no ha mostrado influir sobre la capacidad de manejar ni de operar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben ser alertados sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza Zemiglo® en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que produzcan hipoglucemia (por ejemplo, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Hubo 1605 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 1146 pacientes tratados con gemigliptina, aleatorizados en 6 estudios clínicos doble ciego y en 1 abierto, controlados, de seguridad y eficacia para evaluar los efectos de la gemigliptina en el control glucémico, así como su perfil de seguridad.

La incidencia general de los eventos adversos en pacientes tratados con gemigliptina fue similar a la observada con placebo y con los comparadores activos. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue similar en pacientes que recibieron gemigliptina comparada con el placebo (1.2% comparado con 0.8%).

No se encontró ningún evento adverso serio relacionado con gemigliptina en ninguno de los estudios clínicos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variantes, las frecuencias de reacciones adversas observada en los estudios clínicos de un fármaco no puede ser directamente comparada a las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y pudieran no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en los 7 estudios clínicos aleatorizados y controlados. Las reacciones adversas están listadas por SOC (clase de órganos y sistemas) y TP (término preferido) con la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1\ 000$), desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas observados en pacientes tratados con gemigliptina.

Clase de órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia n= 1146
Trastornos gastrointestinales	
Molestias abdominales inespecíficas	Infrecuente
Dolor abdominal alto	Infrecuente
Estreñimiento	Infrecuente
Diarrea	Infrecuente
Dispepsia	Común
Erucción	Infrecuente
Trastorno gástrico	Infrecuente
Úlcera gástrica	Infrecuente
Gastritis hemorrágica	Infrecuente
Trastorno gastrointestinal	Infrecuente
Hiperclorhidria	Infrecuente
Náusea	Infrecuente
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Malestar general	Infrecuente

Edema	Infrecuente
Infecciones e infestaciones	
Bacteriura asintomática	Infrecuente
Nasofaringitis	Infrecuente
Infección de vías aéreas superiores	Infrecuente
Infección de vías urinarias	Infrecuente
Estudios de laboratorio	
Alanino aminotransferasa anormal	Infrecuente
Alanino aminotransferasa elevada	Infrecuente
Amilasa elevada	Infrecuente
Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	Infrecuente
Enzimas hepáticas elevadas	Infrecuente
Lipasa elevada	Infrecuente
Enzimas pancreáticas elevadas	Infrecuente
Peso disminuido	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Apetito reducido	Infrecuente
Hiper glucemia	Infrecuente
Hipertrigliceridemia	Infrecuente
Hipoglucemia	Común
Hipoglucemia asintomática	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	Infrecuente
Mialgia	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía diabética	Infrecuente
Mareo	Infrecuente
Dolor de cabeza	Infrecuente
Hipoestesias	Infrecuente
Dolor de cabeza tensional	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Infrecuente
Trastornos del sistema reproductor y mamas	
Prurito vulvovaginal	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Epistaxis	Infrecuente
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	
Reacción de fotosensibilidad	Infrecuente

Prurito	Infrecuente
Prurito generalizado	Infrecuente
Rash	Infrecuente
Urticaria	Infrecuente

Descripción de reacciones adversas específicas

Hipoglucemia.

En 7 estudios clínicos controlados, 22 pacientes (1.9%) sufrieron de hipoglucemia. Se consideró que esta hipoglucemia fue leve en general, y los pacientes se recuperaron completamente.

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio de adición de gemigliptina a metformina utilizada previamente sin control glucémico idóneo, estudio controlado con fármaco activo, dos pacientes (0.6%) que recibieron 25 mg de gemigliptina dos veces al día junto con una dosis estable de metformina en las primeras 24 semanas y 50 mg una vez al día en las últimas 28 semanas reportaron reacciones anafilácticas, que no estuvieron relacionadas con la exposición a gemigliptina (véanse las secciones de *Indicación terapéutica* y *Advertencias especiales y precauciones para el uso*).

4.9 Sobredosis

Durante los estudios clínicos en pacientes sanos, se administraron repetidamente dosis de hasta 600 mg de gemigliptina durante 10 días. Se observó un caso de aumento de la frecuencia cardiaca con una dosis de 600 mg de gemigliptina. No hay experiencia con dosis diarias mayores a 600 mg en estudios clínicos. En caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo comunes, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) y establecimiento de tratamiento de apoyo de acuerdo al estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH06.

Mecanismo de acción

Zemiglo® pertenece a una clase de agentes hipoglucemiantes orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que incrementan el nivel de hormonas incretinas activas, el péptido similar al glucagon tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), y reducen así

las concentraciones de glucosa en la sangre. El GLP-1 activo y el GIP promueven la producción y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que resultó en la disminución de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, estas incretinas se degradan rápidamente por la enzima conocida como dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4). La gemigliptina inhibe selectivamente la actividad de DPP-4, incrementando el tiempo en que actúan las hormonas incretinas. La gemigliptina demuestra una selectividad a DPP-4 >3400 veces y >9500 veces que a DPP-8 y DPP-9; respectivamente, ambas son enzimas similares a la DPP-4, pero con diferentes espectro de acción.

Eficacia clínica y seguridad

Más de 1500 pacientes con diabetes tipo 2 han sido incluidos en estudios clínicos controlados de manera aleatoria. En general, puede afirmarse que la gemigliptina mejora el control glucémico ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes.

Estudio para definir la dosis idónea.

La eficacia y seguridad de la monoterapia con gemigliptina se evaluaron en un estudio fase II controlado con placebo de 12 semanas de duración. El cambio medio de la HbA1c a partir de valores basales a la semana 12 fue de -0.98%, -0.74% y -0.78% (cuando se ajustó con los datos del placebo, de -0.92%, -0.68% y -0.72%) con dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

Eficacia y seguridad de gemigliptina como monoterapia

La eficacia y seguridad de la monoterapia con gemigliptina se evaluaron en un estudio fase III controlado con placebo de 24 semanas de duración. El análisis de covariancia para el cambio de HbA1c a partir de valores basales a la semana 24 (S24- S0) demostró que la reducción media de HbA1c compensando el efecto placebo a partir de valores basales fue de -0.705% [IC del 90% -1.041 a -0.368]. Por lo tanto, la eficacia clínica de gemigliptina demostró ser superior a aquella del grupo de placebo. El estudio se extendió hasta la semana 52. En la extensión del estudio, un análisis del cambio de HbA1c a partir de valores basales reveló un efecto consistente de control glucémico de gemigliptina en un período de 52 semanas. Se observó una mayor disminución de la HbA1c con la continuación del tratamiento de 50 mg de gemigliptina en las últimas 28 semanas, y el grado de cambio a partir de valores basales a la semana 52 (-0.87%) fue todavía clínica y estadísticamente significativo ($p < 0.00001$).

Eficacia y seguridad de gemigliptina añadida a metformina.

La eficacia y seguridad de la gemigliptina añadida en tratamiento combinado se evaluó en un estudio fase III controlado con fármaco activo (sitagliptina) de 24 semanas de duración. El análisis de covariancia para el cambio de HbA1c a partir de valores basales a la semana 24 (S24-S0) demostró que la diferencia intergrupala (cada grupo de esquema del grupo

gemigliptina- sitagliptina) en el cambio medio de mínimos cuadrados a partir de valores basales inicial fue de 0.056% [IC del 90 % -0.117 a 0.23] para el grupo de 50 mg una vez al día y de 0.04 % [IC del 90 % -0.121 a 0.2] para el grupo de 25 mg dos veces al día. Por lo tanto, la eficacia clínica de la gemigliptina agregada a metformina en pacientes no adecuadamente controlados demostró ser al menos comparable con aquella del comparador, sitagliptina. El estudio se extendió hasta la semana 52. En la extensión del estudio, el cambio de HbA1c a partir de valores basales fue clínica y estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) durante las 52 semanas en todos los grupos de tratamiento. La disminución de HbA1c fue más prominente en la semana 6 seguida por una mayor disminución gradual. La concentración disminuida de HbA1c se mantuvo bien en los tres grupos durante la extensión de 28 semanas.

Eficacia y seguridad de gemigliptina añadida a la combinación de metformina con sulfonilurea.

Se evaluó la eficacia y seguridad de un triple esquema farmacológico conteniendo gemigliptina, metformina y sulfonilurea en un estudio de fase III controlado con placebo a lo largo de 24 semanas. Se efectuó un análisis de covarianza (ANCOVA) utilizando el valor basal de HbA1c como co-variable e incluyendo la reducción con glimepirida como un factor relacionado con el cambio en el valor de HbA1c en la semana 24. En la población de estudio, la media de mínimos cuadrados del cambio en el nivel de HbA1c tras las 24 semanas de tratamiento fue de $-0.877 \pm 0.166\%$ ($p < 0.0001$) en el grupo tratado con gemigliptina y de $-0.012 \pm 0.179\%$ ($p = 0.9476$) en el grupo placebo; mostrando una reducción significativa con respecto al valor basal obtenido con la gemigliptina. EL IC95% de la diferencia en la reducción entre los dos grupos se mantuvo por debajo del 0 ($-1.092, -0.638$), lo cual confirma la superioridad del efecto de la gemigliptina.

Gemigliptina con metformina como tratamiento inicial.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de gemigliptina con metformina como tratamiento inicial combinado en un estudio fase III, controlado con activo (cada uno de los medicamentos como monoterapia) en forma aleatoria, en el cual el tratamiento se administró durante 24 semanas. A fin de comparar el nivel de reducción en las cifras de HbA1c tras las 24 semanas observado en los dos grupos, se recurrió a un análisis de covarianza. Los valores del IC95% de la diferencia en los promedios de mínimos cuadrados fueron ($-1.02, -0.63$) entre el tratamiento de combinación vs la gemigliptina sola; y de ($-0.82, -0.41$) entre la combinación y la metformina sola. Dado que los límites superiores de ambos IC95% estuvieron por debajo de 0 ($p < 0.001$), se confirmó la superioridad del tratamiento combinado vs. cualquiera de los dos medicamentos como monoterapia.

Variabilidad de la glucemia con gemigliptina comparada a la obtenida con sitagliptina o glimepirida.

Se evaluó la eficacia de la gemigliptina sobre la amplitud promedio de las desviaciones glucémicas (MAGE, por sus siglas en inglés) y la seguridad del tratamiento combinado inicial de gemigliptina vs sitagliptina o glimepirida con metformina en pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio exploratorio, multicéntrico, aleatorizado, controlado con comparador activo, de grupos paralelos y abierto. El cambio de MAGE en la semana 12 de tratamiento, fue de -43.11 mg/dL,

38.27 mg/dL y 21.74 mg/dL en los grupos de gemigliptina/metformina, sitagliptina/metformina y glimepirida/metformina, respectivamente. En el análisis inter grupal se encontró que con ambos inhibidores de DPP-4, gemigliptina/metformina y sitagliptina/metformina, se obtuvo una reducción de MAGE significativamente mayor que las observadas con glimepirida/metformina ($p=0.0306$ para gemigliptina/metformina, $p=0.0292$ para sitagliptina/metformina).

Gemigliptina en el tratamiento de la DM2 en pacientes con insuficiencia renal.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la monoterapia con gemigliptina o su tratamiento combinado con insulina y sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal de moderada a grave mediante un estudio doble ciego comparado con placebo, con tratamiento durante 52 semanas. El cambio promedio en la cifra de HbA1c observado en la semana 12 fue de -0.96% en el grupo que recibió gemigliptina, vs. 0.21% en el que recibió placebo, mostrándose una diferencia significativa entre los grupos ($p<0.0001$). Las diferencias medias ajustadas entre los grupos fue de -1.20% con un intervalo de confianza de 95% de dos colas de -1.53 a -0.87. El límite superior del IC del 95% de la diferencia del cambio de HbA1c (HbA1c en la semana 12-HbA1c en la semana 0) entre los grupos fue menor de 0, lo que demuestra la superioridad de la gemigliptina sobre el placebo. La eficacia de la gemigliptina se mantuvo durante 52 semanas y tampoco hubo ningún cambio clínicamente significativo en la seguridad.

Los datos obtenidos en los estudios clínicos demostraron que gemigliptina fue bien tolerada y mostró un perfil de seguridad general que es al menos comparable con aquel del comparador, fuese placebo u otro medicamento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una administración oral única de gemigliptina a pacientes sanos, la gemigliptina se absorbió rápidamente, con $T_{m\acute{a}x}$ observada de 1 a 5 horas después de la dosis. Con la dosis recomendada de 50 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron de 62.7 ng /mL y 743.1 ng•hr/mL, respectivamente. La exposición sistémica se incrementó en una manera proporcional a la dosis en el intervalo de 50 ~400 mg.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* en humanos es de 29% para gemigliptina y de 35%~48% para los metabolitos, incluyendo el metabolito activo principal.

Biotransformación

La enzima responsable del metabolismo de gemigliptina es CYP3A4. En plasma, gemigliptina y el metabolito principal (LC15-0636) representaron del 65%~100% y del 0% ~ 17.5% de la radioactividad de la muestra. LC15-0636, un metabolito hidroxilado de gemigliptina, es farmacológicamente activo y dos veces más potente que la gemigliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la gemigliptina no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ni

3A4 y no es un inductor de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ni 3A4. Por lo tanto, las interacciones entre gemigliptina y otros fármacos que utilizan estas vías metabólicas deben considerarse como improbables.

Eliminación

Después de la administración oral de [¹⁴C] gemigliptina a pacientes sanos, la radioactividad administrada se recobró de las heces (27%) u orina (63%). La vida media de eliminación después de la administración oral es aproximadamente de 17 horas y 24 horas para gemigliptina y LC15-0636, respectivamente.

Insuficiencia renal

Se evaluó la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de gemigliptina. En pacientes con enfermedad renal leve (depuración de creatinina (CrCl: 50 ~ 80 mL/min), moderada (CrCl: 30~ 50 mL/min), grave (CrCl: < 30 mL/min) y estadio nefropatía terminal (en hemodiálisis), el AUC_{inf} aumentó 1.20, 2.04, 1.50 y 1.69 veces para gemigliptina y 0.91, 2.17, 3.07 y 2.66 veces para LC16-0636, cuando se comparó con el grupo con función renal normal. La fracción activa general, la suma de gemigliptina y LC15-0636, respectivamente, se incrementó aproximadamente 2 veces o menos en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Insuficiencia hepática.

El impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la gemigliptina ha sido ya evaluado. En insuficiencia hepática leve a moderada, la exposición a la gemigliptina (área bajo la curva, AUC) después de una dosis única fue superior en un 50% a 80% a la observada en sujetos sanos. La formación de LC15-0636, el metabolito activo de la gemigliptina, se redujo levemente (entre un 5% y un 10%) en la insuficiencia hepática leve, mientras que en la insuficiencia hepática moderada fue 30% menor que en los sujetos sanos. Los parámetros de excreción urinaria no se vieron influidos significativamente, lo que indica que la disminución de la depuración de la gemigliptina se debe a una reducción de la velocidad de la metabolización de la gemigliptina en el hígado. Las vidas medias de gemigliptina y de LC15-0636 aumentaron ligeramente en los pacientes con insuficiencia hepática.

En insuficiencia hepática leve a moderada, la inhibición de la DPP-4 observada con gemigliptina fue ligeramente menor (5% a 10%) que la observada en sujetos sanos, sin embargo, ni el efecto sobre el AUC ni sobre la Emáx de la inhibición de la DPP-4 fue estadísticamente significativa. Se espera que no se requiera ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada sobre la base de la eficacia y el perfil de seguridad de la gemigliptina en los estudios clínicos y preclínicos.

Dado que no se cuenta con información sobre la seguridad y eficacia de la gemigliptina en sujetos con insuficiencia hepática grave, su uso en esta población no está recomendado.

Género

No se necesita ningún ajuste de dosis basado en el género. Las diferencias entre $C_{máx}$ y AUC_{inf} no fueron clínicamente significativas.

Raza

Los pacientes caucásicos demostraron una disminución de 28% en $C_{máx}$ y una disminución del 5% en el AUC_{inf} cuando se compararon con pacientes coreanos.

Pacientes geriátricos

Del número total de pacientes (n= 1605) en estudios clínicos de gemigliptina fase II y fase III previos a la comercialización, 306 pacientes (19.1%) tenían 65 años de edad o más. La eficacia y seguridad de la gemigliptina observados en este grupo de edad no fueron diferentes a las observadas en la población más joven. Sin embargo, como la función renal y la hepática disminuyen con la edad, se recomienda un seguimiento más estrecho al utilizar gemigliptina en sujetos mayores de 65 años.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de gemigliptina de 50, 150 y 450 mg/Kg /día. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con gemigliptina en ninguna de las ratas macho o hembra. Esta dosis resultó en exposiciones de aproximadamente 129 ~170 veces la exposición humana a la dosis humana diaria máxima recomendada en adultos (DHDMR) de 50 mg/día basada en comparaciones de AUC. Un estudio de carcinogenicidad de 6 meses se realizó en ratones transgénicos TgrasH2 con dosis de 200, 400 y 800 mg/Kg/día en machos y 200, 600 y 1200 mg/Kg/día en hembras. No hubo evidencia de carcinogenicidad con gemigliptina en una dosis de 1200 mg/Kg/día, aproximadamente 87 veces la exposición humana a la dosis diaria máxima recomendada.

Las evaluaciones de genotoxicidad en la prueba de Ames, prueba de aberraciones cromosómicas y la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones y ratas fueron negativas.

La fertilidad de ratas tratadas hasta con 800 mg/Kg/ de gemigliptina no se vio afectada. La gemigliptina no fue teratogénica hasta 200 mg/Kg/día en ratas y 300 mg/Kg/día en conejos, dosis que son respectivamente 83 y 153 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 50 mg/día

En ratas, la gemigliptina en una dosis de 800 mg/Kg/día, aproximadamente 264 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 50 mg/día, incrementó la incidencia de la malformación de paladar hendido, dilatación de pelvis renal, timo deforme y esternoquisis en los fetos.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la tableta
Celulosa microcristalina (tipo 102)
Celulosa microcristalina (tipo 101)
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato de sodio
Opadry II 85F43172 Naranja

Película de recubrimiento
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio
Polietilenglicol 3350
Talco
Laca de aluminio amarillo No. 6 FD&C/amarillo ocase FCF
Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C en su empaque original.

6.4 Naturaleza y contenidos del contenedor.

Blísteres transparentes (PVC/PVDC y aluminio). Caja por 14, 28 y 56 tabletas recubiertas en blíster de dosis unitaria.

6.5 Precauciones especiales para desecho y otro manejo.

Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser desechado de acuerdo a los requerimientos locales.

Si necesita reportar un evento adverso y/o queja de calidad por favor contacte a Farmacovigilancia Rheo Pharma:

Correo electrónico: pv@rheopharma.com

Bajo licencia de LG Chem, Ltd., Corea del Sur

Fabricante:

LG Chem, Ltd., Corea del Sur