

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar JANUMET de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de JANUMET.

JANUMET® (sitagliptin and metformin hydrochloride) tablets, for oral use

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2007

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia entero.

- Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociados con metformina derivaron en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Los síntomas incluyen malestar, mialgia, dificultad respiratoria, aumento de somnolencia y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio incluyeron aumento de los niveles de lactato en sangre, acidosis por hiatos aniónicos, aumento en la proporción de lactato/piruvato y niveles de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml. (5.1)
- Los factores de riesgo incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos fármacos, edad ≥65 años, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados de hipoxia, consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática. Los pasos para reducir el riesgo de acidosis láctica y manejar la acidosis láctica asociada a metformina en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la Información de prescripción completa. (5.1)
- Si se sospecha acidosis láctica, se debe discontinuar JANUMET y se deben iniciar medidas de apoyo general en un entorno hospitalario. Se recomienda hemodiálisis a la brevedad. (5.1)

INDICACIONES Y USO

JANUMET es un producto combinado de sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y clorhidrato (HCl, por sus siglas en inglés) de metformina, una biguanida, indicado como adjunto a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. (1)

Limitaciones de Uso:

- JANUMET no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. (1)
- JANUMET no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1, 5.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Tome JANUMET por vía oral dos veces al día con las comidas. (2.1)
- Las dosis de JANUMET deben individualizarse sobre la base del régimen, la efectividad y la tolerabilidad actuales del paciente. (2.1)
- La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de HCl de metformina. (2.1)
- La dosis inicial recomendada para pacientes que actualmente no reciben tratamiento con metformina es 50 mg de sitagliptina y 500 mg de HCl de metformina dos veces al día, y se recomienda el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina. (2.1)
- La dosis inicial para pacientes que ya están recibiendo tratamiento con metformina debe ser una dosis de sitagliptina de 50 mg dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) más la dosis de metformina que ya están tomando. En el caso de los pacientes que toman HCl de metformina 850 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de JANUMET es 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día. (2.1)
- Antes del inicio, evalúe la función renal con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés). (2.2)
 - o No lo use en pacientes con eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m².
 - o El uso de JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR entre 30 y menos de 45 ml/min/1.73 m².
- Es posible que JANUMET deba discontinuarse al momento, o antes, de los procedimientos de diagnóstico por imágenes de contraste yodado. (2.3)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

JANUMET en Comprimidos:

- 50 mg de sitagliptina y 500 mg de HCl de metformina en comprimidos
- 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de HCl de metformina en comprimidos (3)

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia renal grave: (eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m²). (4)
- Acidosis metabólica, que incluye cetoacidosis diabética. (4)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a JANUMET, a la sitagliptina o a la metformina, como por ejemplo anafilaxia o angioedema. (5.7, 6.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Acidosis Láctica:** Consulte el recuadro de advertencia. (5.1)
- **Pancreatitis:** Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal. Si se sospecha de pancreatitis, discontinue JANUMET inmediatamente. (5.2)
- **Insuficiencia Cardíaca:** Se ha observado insuficiencia cardíaca con otros dos miembros de la clase del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4). Considere los riesgos y beneficios de JANUMET en pacientes que tienen factores de riesgo conocidos para insuficiencia cardíaca. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas. (5.3)
- **Insuficiencia Renal Aguda:** Se ha reportado posterior a la comercialización y a veces ha requerido diálisis. Antes de iniciar el tratamiento con JANUMET y al menos una vez por año a partir de entonces, evalúe la función renal. (5.4)
- **Deficiencia de Vitamina B₁₂:** Metformina puede reducir los niveles de vitamina B₁₂. Mida los parámetros hematológicos de forma anual y la vitamina B₁₂ en intervalos de 2 a 3 años, y controle todas las anomalías. (5.5)
- **Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina:** Hay un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina. Puede ser necesaria una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina. (5.6)
- **Reacciones de Hipersensibilidad:** Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de reacciones graves de alergia e hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, como anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Suspense de inmediato el JANUMET, evalúe otras posibles causas, establezca monitoreo y tratamiento adecuados. (5.7)
- **Artralgia Discapacitante y Grave:** Se ha reportado en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. Considérela como una posible causa de dolor articular intenso y discontinue el fármaco, si corresponde. (5.8)
- **Penfigoide Ampolloso:** Se han reportado casos posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización de pacientes que estaban tomando inhibidores de la DPP-4. Diga a los pacientes que reporten la aparición de ampollas o erosiones en la piel. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, discontinue JANUMET. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes informadas en ≥5 % de los pacientes, que comenzaron simultáneamente en los grupos de sitagliptina y metformina, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y dolor de cabeza. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere un monitoreo más frecuente. (7)
- Los fármacos que reducen la depuración de metformina (por ejemplo, ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la acumulación de metformina. Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante. (7)
- El alcohol puede potenciar el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva: Debe avisarse a las mujeres premenopáusicas sobre la posibilidad de un embarazo no planeado. (8.3)
- Uso Geriátrico Evalúe la función renal con más frecuencia. (8.5)
- Insuficiencia Hepática: Evite el uso en pacientes con insuficiencia hepática. (8.7)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 07/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA****1 INDICACIONES Y USO****2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Dosis Recomendadas
- 2.2 Recomendaciones para el Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal
- 2.3 Discontinuación para Procedimientos de Diagnóstico por Imágenes con Contraste Yodado

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Acidosis Láctica
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Insuficiencia Cardíaca
- 5.4 Insuficiencia Renal Aguda
- 5.5 Deficiencia de Vitamina B₁₂
- 5.6 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina
- 5.7 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.8 Artralgia Discapacitante y Grave
- 5.9 Penfigoide Ampolloso

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Deterioro de la Función Renal
- 8.7 Insuficiencia Hepática

10 SOBREDOSIS**11 Descripción****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

*No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: ACIDOSIS LÁCTICA

Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociados con metformina derivaron en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La aparición de acidosis láctica asociada a metformina suele ser sutil y estar acompañada únicamente por síntomas no específicos como malestar, mialgia, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal. La acidosis láctica asociada a metformina se caracteriza por el aumento de los niveles de lactato en sangre (>5 mmol/l), acidosis por hiato aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia), aumento de la proporción de lactato/piruvato y niveles de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Los factores de riesgo de acidosis láctica asociada a metformina incluyen insuficiencia renal, uso concomitante de ciertos fármacos (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, como topiramate), tener 65 años o más, que se le realice un estudio radiológico con contraste, una cirugía u otros procedimientos, estados hipóxicos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda), consumo excesivo de alcohol e insuficiencia hepática.

Los pasos para reducir el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina y para manejarla en estos grupos de alto riesgo se proporcionan en la Información de Prescripción Completa [consulte Posología y Administración (2.2), Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1), Interacciones Farmacológicas (7) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6, 8.7)].

Si se sospecha acidosis láctica asociada con metformina, se debe suspender JANUMET de inmediato y se deben iniciar medidas de apoyo general en un entorno hospitalario. Se recomienda realizar hemodiálisis de inmediato [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

JANUMET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de Uso

JANUMET no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

JANUMET no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen mayor riesgo de aparición de pancreatitis durante el tratamiento con JANUMET. [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendadas

- Tome JANUMET por vía oral dos veces al día con las comidas.
- Las dosis de JANUMET deben individualizarse sobre la base del régimen, la efectividad y la tolerabilidad actuales del paciente.
- La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de clorhidrato (HCl) de metformina.
- No parta ni divida los comprimidos de JANUMET.
- La dosis inicial recomendada para pacientes que actualmente no reciben tratamiento con metformina es 50 mg de sitagliptina y 500 mg de HCl de metformina dos veces al día, y se recomienda el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina.
- La dosis inicial para pacientes que ya están recibiendo tratamiento con metformina debe ser una dosis de sitagliptina de 50 mg dos veces al día (dosis diaria total de 100 mg) más la dosis de metformina que ya están tomando. En el caso de los pacientes que toman HCl de metformina 850 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de JANUMET es 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día.

2.2 Recomendaciones para el Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

- Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUMET y de forma periódica a partir de entonces.
- JANUMET está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.1)].

- JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR entre 30 y menos de 45 ml/min/1.73 m² debido a que estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto combinado JANUMET de dosis fija.

2.3 Discontinuación para Procedimientos de Diagnóstico por Imágenes con Contraste Yodado

Suspenda el JANUMET en el momento de, o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con medio de contraste yodado en pacientes con eGFR de entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará un medio de contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes; reinicie JANUMET si la función renal es estable [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- Los comprimidos de sitagliptina de 50 mg y de HCl de metformina de 500 mg son de color rosa claro, con forma de cápsula, están recubiertos y tienen el número "575" grabado en un lado.
- Los comprimidos de sitagliptina de 50 mg y de HCl de metformina 1000 mg son de color rojo, con forma de cápsula, están recubiertos y tienen el número "577" grabado en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

JANUMET está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal grave (eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m²) (consulte Advertencias y Precauciones [5.1]).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética.
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a JANUMET, a la sitagliptina o a la metformina, como por ejemplo anafilaxia o angioedema. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.7); Reacciones Adversas (6.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis Láctica

Luego de la comercialización, ha habido casos de acidosis láctica asociada con metformina, incluidos casos mortales. Estos casos tuvieron una aparición sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos, como malestar general, mialgia, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia; sin embargo, hubo casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a metformina se caracterizó por el aumento de las concentraciones de lactato en sangre (>5 mmol/litro), acidosis por hiato aniónico (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la proporción de lactato/piruvato y niveles de metformina en plasma, en general, >5 mcg/ml. Metformina disminuye la absorción hepática de lactato, lo que aumenta los niveles de lactato en la sangre y puede elevar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes en riesgo.

Si se sospecha acidosis láctica asociada con metformina, se deben iniciar medidas de apoyo generales de inmediato en un entorno hospitalario, y se debe suspender JANUMET de inmediato. En los pacientes tratados con JANUMET con un diagnóstico o una fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda realizar hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la acumulación de metformina (el HCl de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas buenas). La hemodiálisis a menudo provocó la inversión de los síntomas y la recuperación.

Eduque a los pacientes y sus familias acerca de los síntomas de la acidosis láctica, y si estos síntomas ocurren, indíqueles que discontinúen JANUMET e informen estos síntomas a su proveedor de atención médica.

Para cada uno de los factores de riesgo conocidos y posibles para la acidosis láctica asociada a metformina, se proporcionan las siguientes recomendaciones a fin de reducir y manejar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina:

Deterioro de la Función Renal

Los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina se produjeron, principalmente, en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de la acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada con la metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina se excreta esencialmente por los riñones. Las recomendaciones clínicas basadas en la función renal del paciente (consulte Posología y Administración [2.2], Farmacología Clínica [12.3]) son:

- Antes de iniciar tratamiento con JANUMET, determine la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).
- El uso de JANUMET está contraindicado en pacientes con una eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m² [consulte Contraindicaciones (4)].
- JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR entre 30 y menos de

- 45 ml/min/1.73 m² debido a que estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto combinado JANUMET de dosis fija. La eGFR se debe determinar al menos una vez al año en todos los pacientes que toman JANUMET. En los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal (p. ej., personas de edad avanzada), la función renal deberá evaluarse con más frecuencia.

Interacciones Farmacológicas

El uso concomitante de JANUMET con fármacos específicos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina: aquellos que alteran la función renal, provocan cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina [*consulte Interacciones Farmacológicas (7)*]. Por lo tanto, debe considerarse hacer un monitoreo más frecuente de los pacientes.

65 Años o Más

El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de tener insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con más frecuencia en pacientes de edad avanzada [*consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.5)*].

Estudios Radiológicos con Medio de Contraste

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina generó una reducción aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpa JANUMET en el momento de un procedimiento de diagnóstico por imágenes de contraste yodado, o antes de este, en pacientes con una eGFR de entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reinicie JANUMET si la función renal es estable.

Cirugía y Otros Procedimientos

La suspensión de los alimentos y los líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de tener depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. JANUMET debe discontinuarse mientras se restrinja la ingesta de alimentos y líquidos de los pacientes.

Estados Hipóxicos

Varios de los casos posteriores a la comercialización de acidosis láctica asociada a metformina se produjeron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando está acompañada de hipoperfusión e hipoxemia). Colapso cardiovascular (shock), infarto de miocardio agudo, septicemia y otras afecciones asociadas con la hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerenal. Cuando dichos eventos ocurran, se debe discontinuar JANUMET.

Consumo Excesivo de Alcohol:

El alcohol potencia el efecto de metformina en el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol mientras reciben tratamiento con JANUMET.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática han desarrollado casos de acidosis láctica asociada con la metformina. Esto puede deberse a un deterioro de la depuración del lactato, lo que generará mayores niveles de lactato en sangre. Por lo tanto, evite el uso de JANUMET en los pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

5.2 Pancreatitis

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal, en pacientes que tomaron JANUMET. Después del inicio de JANUMET, los pacientes deben estar bajo minuciosa observación por posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha una pancreatitis, JANUMET debe discontinuarse de inmediato y debe iniciarse un control adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen mayor riesgo de aparición de pancreatitis durante el tratamiento con JANUMET.

5.3 Insuficiencia Cardíaca

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y la insuficiencia cardíaca en ensayos de resultados cardiovasculares para otros dos miembros de la clase del inhibidor de DPP-4. En estos ensayos, se evaluaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Considere los riesgos y beneficios de JANUVIA antes del inicio del tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, quienes tienen antecedentes previos de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informe a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y dígales que reporten de inmediato dichos síntomas. Si se presenta insuficiencia cardíaca, evalúela y contrólela de acuerdo con los estándares de atención actuales y considere la discontinuación del JANUMET.

5.4 Insuficiencia Renal Aguda

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca del empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda, que en algunos casos requirió diálisis. Antes de iniciar la terapia con JANUMET, y al menos una vez por año a partir de entonces, se debe evaluar la función renal. En los pacientes en los que se anticipa la aparición de disfunción renal, particularmente en los pacientes de edad avanzada, la función renal deberá evaluarse con mayor frecuencia, y suspender el uso del JANUMET si se presentan evidencias de insuficiencia renal. JANUMET está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave [consulte *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

5.5 Deficiencia de Vitamina B₁₂:

En ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración sobre metformina, se observó una disminución de la vitamina B₁₂ sérica previamente normal a niveles por debajo del valor normal en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Esta disminución, que posiblemente se deba a la interferencia de la absorción de la vitamina B₁₂ del complejo B₁₂-factor intrínseco, podría asociarse con anemia, pero al parecer puede revertirse rápidamente al discontinuar metformina o el aporte complementario de vitamina B₁₂. Ciertas personas (aquellas con una ingesta o una absorción inadecuadas de vitamina B₁₂ o calcio) parecen tener una predisposición a presentar niveles de vitamina B₁₂ inferiores a lo normal. Mida los parámetros hematológicos en forma anual, con mediciones de vitamina B₁₂ a intervalos de 2 a 3 años en los pacientes tratados con JANUMET, y controle todas las anomalías [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.6 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina:

JANUMET puede aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) [consulte *Reacciones Adversas (6)*]. Una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con JANUMET [consulte *Interacciones Farmacológicas (7)*].

5.7 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad graves posteriores a la comercialización en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes del JANUMET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y hubo algunos informes después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, suspenda el JANUMET, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes. [consulte *Reacciones Adversas (6.2)*].

También se ha informado angioedema con otros inhibidores de la DPP-4. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4 debido a que se desconoce si dichos pacientes tendrán una predisposición a padecer angioedema con JANUMET.

5.8 Artralgia Discapacitante y Grave

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de la artralgia inhabilitante y grave en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego de iniciar la terapia farmacológica varió desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas al momento de discontinuar el medicamento. Un subgrupo de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el tratamiento con el mismo fármaco o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considere los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y discontinúe el fármaco si corresponde.

5.9 Penfigoide Ampolloso

Se han informado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4. En los casos informados, por lo general, los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor de la DPP-4. Dígales a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel durante el tratamiento con JANUMET. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con JANUMET se debe suspender y considerar la derivación del paciente a un dermatólogo para que reciba un diagnóstico y el tratamiento adecuado.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otra parte del prospecto:

- Acidosis Láctica [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Pankreatitis [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Insuficiencia Cardíaca [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Insuficiencia Renal Aguda [consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Deficiencia de Vitamina B₁₂ [consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Hipoglucemia con el Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina [consulte Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Reacciones de Hipersensibilidad, [consulte Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Artralgia Inhabilitante y Grave [consulte Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Penfigoide Ampolloso [consulte Advertencias y Precauciones (5.9)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Administración Concomitante de Sitagliptina y Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ de los pacientes) informadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas, en el que se coadministró sitagliptina y metformina a pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio.

Tabla 1: Administración Concomitante de Sitagliptina y Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio: Reacciones Adversas Informadas (Independientemente de la Evaluación de Causalidad del Investigador) en $\geq 5\%$ de los Pacientes que Recibieron Terapia Combinada (y Más que en los Pacientes que Recibieron Placebo)*

	Cantidad de Pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	500 mg de HCl de metformina/1000 mg de HCl de metformina dos veces al día [†]	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + 500 mg de HCl de metformina/1000 mg de HCl de metformina dos veces al día [†]
	N = 176	N = 179	N = 364 [†]	N = 372 [†]
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)
Infección de las vías respiratorias superiores	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
Dolor de cabeza	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

* Población con intención de tratar.

[†] Datos conjuntos de pacientes que recibieron dosis menores y mayores de metformina.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente solo con Metformina

En un ensayo controlado con placebo de 24 semanas, de 100 mg de sitagliptina administrados una vez al día, como complemento de un régimen de metformina dos veces al día, no se informaron reacciones adversas independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en $\geq 5\%$ de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo. La discontinuación de la terapia debido a reacciones adversas clínicas fue similar a la del grupo de tratamiento de placebo (sitagliptina y metformina, 1.9 %; placebo y metformina, 2.5 %).

Reacciones Adversas Gastrointestinales

Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preseleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina y metformina fueron similares a las informadas en pacientes tratados solo con metformina. Consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas Gastrointestinales Preseleccionadas (Independientemente de la Evaluación de Causalidad del Investigador) Informadas en Pacientes con Diabetes Tipo 2 que Recibieron Sitagliptina y Metformina

	Cantidad de Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina en Pacientes Controlados Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio				Estudio de Sitagliptina como Terapia Adyuvante en Pacientes Controlados Inadecuadamente Solo con Metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	500 mg de HCl de metformina/1000 mg de HCl de metformina dos veces al día*	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + 500 mg de HCl de metformina/1000 mg de HCl de metformina dos veces al día*	Placebo y ≥1500 mg de HCl de metformina una vez al día	Sitagliptina 100 mg una vez al día y ≥1500 mg de HCl de metformina una vez al día
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náuseas	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómitos	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.2)	2 (0.8)	5 (1.1)
Dolor Abdominal†	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

Datos conjuntos de pacientes que recibieron dosis menores y mayores de metformina.

† El malestar abdominal se incluyó en el análisis de dolor abdominal del estudio de la terapia inicial.

Sitagliptina en Combinación con Metformina y Glimepirida

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración, de 100 mg de sitagliptina como terapia adyuvante en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina y glimepirida (sitagliptina, N = 116; placebo, N = 113), las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en ≥ 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron hipoglucemia (Tabla 3) y dolor de cabeza (6.9 %, 2.7 %).

Sitagliptina en Combinación con Metformina y Rosiglitazona

En un estudio controlado con placebo de 100 mg de sitagliptina como terapia adyuvante en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina y rosiglitazona (sitagliptina, N = 181; placebo, N = 97), las reacciones adversas informadas, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador, hasta la semana 18 en ≥ 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron infección de las vías respiratorias superiores (sitagliptina, 5.5 %; placebo, 5.2 %) y rinofaringitis (6.1 %, 4.1 %). Hasta la semana 54, las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron infección de las vías respiratorias superiores (sitagliptina, 15.5 %; placebo, 6.2 %), rinofaringitis (11.0 %, 9.3 %), edema periférico (8.3 %, 5.2 %) y dolor de cabeza (5.5 %, 4.1 %).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración, de 100 mg de sitagliptina como terapia adyuvante en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina e insulina (sitagliptina, N = 229; placebo, N = 233), la única reacción adversa informada independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en ≥ 5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (Tabla 3). *Hipoglucemia*

En los estudios anteriores (N = 5), las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática; no fue necesaria una medición simultánea de la glucosa, aunque la mayoría (77 %) de los informes de hipoglucemia iban acompañados de una medición de glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl. Cuando la combinación de sitagliptina y metformina se coadministró con una sulfonilurea o con insulina, el porcentaje de pacientes que informaron, al menos, una reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que el observado con placebo y metformina coadministrados con una sulfonilurea o con insulina (Tabla 3).

Tabla 3: Incidencia y Tasa de Hipoglucemia* (Independientemente de la Evaluación de Causalidad del Investigador) en Estudios Clínicos Controlados con Placebo sobre Sitagliptina en Combinación con Metformina Coadministrada con Glimepirida o Insulina

Adyuvante a la Glimepirida + Metformina (24 semanas)	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina Glimepiride	Placebo + Metformina Glimepiride
	N = 116	N = 113
Total (%)	19 (16.4)	1 (0.9)
Tasa (episodios/años-paciente) [†]	0.82	0.02
Graves (%) [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)
Adyuvante a la Glimepirida + Metformina (24 semanas)	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina	Placebo + Metformina + Insulina
	N = 229	N = 233
Total (%)	35 (15.3)	19 (8.2)
Tasa (episodios/años-paciente) [†]	0.98	0.61
Graves (%) [‡]	1 (0.4)	1 (0.4)

*Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática; no fue necesaria una medición simultánea de la glucosa: Población con Intención de Tratar.

[†] Según la cantidad total de eventos (es decir, un único paciente puede haber tenido eventos múltiples).

[‡] Los eventos graves de hipoglucemia se definieron como aquellos eventos que requirieron asistencia médica o exhibieron pérdida o nivel bajo de conciencia, o convulsión.

La incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia informadas en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio fue del 0.6 % en pacientes que recibieron placebo, del 0.6 % en pacientes que solo recibieron sitagliptina, del 0.8 % en pacientes que solo recibieron metformina y del 1.6 % en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina. En pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con metformina, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue del 1.3 % en pacientes que recibieron sitagliptina como terapia adyuvante y del 2.1 % en pacientes que recibieron placebo como terapia adyuvante.

En el estudio de sitagliptina y terapia combinada adyuvante con metformina y rosiglitazona, la incidencia general de hipoglucemia fue del 2.2 % en pacientes que recibieron sitagliptina como terapia adyuvante y del 0.0 % en pacientes que recibieron placebo como terapia adyuvante hasta la semana 18. Hasta la semana 54, la incidencia general de hipoglucemia fue del 3.9 % en los pacientes que recibieron sitagliptina como adyuvante y del 1.0 % en los pacientes que recibieron placebo como adyuvante.

En un estudio adicional controlado con placebo, de 30 semanas, de pacientes con diabetes tipo 2 sin un control satisfactorio con metformina, que compara el mantenimiento de sitagliptina 100 mg en comparación con el retiro de sitagliptina cuando se inicia la terapia de insulina inicial, la tasa de eventos y la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada (medición de glucosa en sangre 70 mg/dl) no difirió entre los grupos de sitagliptina y placebo.

Signos Vitales y Electrocardiogramas

Con la combinación de sitagliptina y metformina, no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en los ECG (incluso el intervalo QTc).

Pancreatitis

En un análisis de los datos agrupados de 19 ensayos clínicos doble ciegos que incluyeron datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0.1 por cada 100 años-paciente en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 años-paciente con sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 años-paciente con el control).

Sitagliptina

La experiencia adversa más frecuente con la monoterapia de sitagliptina informada, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en >5 % de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, fue la rinofaringitis.

Metformina

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes (>5 %) establecidas debido al inicio de la terapia con metformina son diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias, molestia abdominal, indigestión, astenia y dolor de cabeza.

Pruebas de Laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de reacciones adversas en laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina (7.6 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo y metformina (8.7 %). En la mayoría de los estudios, pero no en todos, se observó un pequeño aumento del recuento de glóbulos blancos (aproximadamente una diferencia de 200 células/microl en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el placebo; valor inicial promedio del recuento de glóbulos blancos de

aproximadamente 6600 células/microl) debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente importante.

Metformina

En los ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles inferiores a lo normal en los niveles anteriormente normales de vitamina B₁₂ sérica, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Sin embargo, esta disminución, que posiblemente se deba a la interferencia en la absorción de la B₁₂ del complejo del factor intrínseco de la B₁₂, se asocia muy raramente a casos de anemia y, al parecer, puede revertirse rápidamente al discontinuar la metformina o al administrar un suplemento de vitamina B₁₂.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Durante el uso de JANUMET, sitagliptina o metformina posterior a su aprobación, se han identificado reacciones adversas adicionales. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, sarpullido, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliantes como el síndrome de Stevens-Johnson; infección de las vías respiratorias superiores; aumentos de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante y hemorrágica mortal y no mortal [*consulte Indicaciones y uso (1)*]; empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda (que algunas veces requiere diálisis) y nefritis tubulointersticial; artralgia inhabilitante y grave; penfigoide ampolloso; estreñimiento; vómito; cefalea; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito; úlceras en la boca; estomatitis; daño hepático hepatocelular mixto, hepatocelular y colestásico; rabdomiólisis.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La Tabla 4 presenta las interacciones farmacológicas clínicamente significativas con JANUMET:

Tabla 4: Interacciones Farmacológicas Clínicamente Significativas con JANUMET	
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica	
<i>Impacto Clínico:</i>	Los inhibidores de la anhidrasa carbónica disminuyen con frecuencia el bicarbonato sérico e inducen la acidosis metabólica hiperclorémica con hiató aniónico normal. El uso concomitante de estos fármacos con JANUMET puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.
<i>Intervención:</i>	Considere un monitoreo más frecuente de estos pacientes.
<i>Por ejemplo:</i>	Topiramato, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida.
Fármacos que Reducen la Depuración de Metformina	
<i>Impacto Clínico:</i>	El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes que participan en la eliminación renal de metformina (p. ej., inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2, por sus siglas en inglés]/extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE, por sus siglas en inglés]) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y el riesgo de acidosis láctica [consulte Farmacología clínica (12.3)].
<i>Intervención:</i>	Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante con JANUMET.
<i>Por ejemplo:</i>	Ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina.
Alcohol	
<i>Impacto Clínico:</i>	Se sabe que el alcohol puede potenciar el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato.
<i>Intervención:</i>	Advierta a los pacientes sobre el consumo de alcohol mientras reciben tratamiento con JANUMET.
Secretagogos de Insulina o Insulina	
<i>Impacto Clínico:</i>	Es posible que la coadministración de JANUMET con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina aumente el riesgo de hipoglucemia.
<i>Intervención:</i>	Los pacientes que reciben insulina o secretagogos de insulina pueden requerir una dosis inferior del secretagogo de insulina o insulina.
Fármacos que Afectan el Control Glucémico	
<i>Impacto Clínico:</i>	Ciertos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control de la glucemia.
<i>Intervención:</i>	Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que recibe JANUMET, observe al paciente de cerca para detectar pérdida del control de la glucosa en sangre. Cuando dichos fármacos se suspenden en un paciente que recibe JANUMET, observe al paciente de cerca para detectar hipoglucemia.
<i>Por ejemplo:</i>	Las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores del calcio e isoniazida.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles limitados de JANUMET en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo asociado con el fármaco. Los estudios publicados con el uso de metformina durante el embarazo no han informado una asociación clara entre metformina y un mayor riesgo de aborto espontáneo o defecto congénito [consulte Datos]. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo [consulte Consideraciones Clínicas]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando sitagliptina se administró a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis orales de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, la dosis clínica de 100 mg, a partir del AUC (área bajo la curva) [consulte Datos]. No se

observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró metformina a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta 2 y 6 veces, respectivamente, la dosis clínica de 2000 mg, en función del área de superficie corporal [*consulte Datos*].

El riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes es del 6 al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con hemoglobina A1c >7% y se ha informado que es de tanto como un 20 a un 25% en mujeres con hemoglobina A1c >10%. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, aborto espontáneo, parto prematuro y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, mortinato y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en seres Humanos

Los datos publicados de los estudios posteriores a la comercialización no informan una asociación clara entre metformina y defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos ni fetales cuando se usa metformina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgos debido a limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra y los grupos comparadores incongruentes.

Datos en Animales

Sitagliptina y Metformina

No se llevaron a cabo estudios de reproducción en animales con administración concomitante de sitagliptina y metformina.

Sitagliptina

En estudios de desarrollo embrionario, la administración de sitagliptina a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis (día 6 a día 20 de gestación) no afectó de forma adversa los resultados del desarrollo en dosis orales de hasta 250 mg/kg (30 veces la dosis clínica de 100 mg) y 125 mg/kg (20 veces la dosis clínica de 100 mg), respectivamente, en función del AUC. Las dosis más altas en ratas asociadas con toxicidad materna aumentaron la incidencia de malformaciones en las costillas en crías con dosis de 1000 mg/kg, o aproximadamente 100 veces la dosis clínica, a partir del AUC. Se observó transferencia placentaria de sitagliptina en ratas y conejas preñadas.

La administración de sitagliptina a ratas preñadas a partir del día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia no causó toxicidad funcional o conductual en las crías de ratas en dosis de hasta 1000 mg/kg.

Metformina

Metformina HCl no provocó efectos adversos en el desarrollo cuando se administró a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas hasta 600 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Esto representa una exposición de, aproximadamente, 2 y 6 veces la dosis clínica de 2000 mg en función del área de superficie corporal (mg/m²) para las ratas y conejas, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No existe información sobre la presencia de JANUMET en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. En muy pocos estudios publicados se informa que metformina está presente en la leche materna [*consulte Datos*]. No hay informes de efectos adversos en los lactantes expuestos a metformina. No existe información sobre los efectos de la metformina en la producción de leche. Sitagliptina está presente en la leche de las ratas y, por consiguiente, es posible que esté presente en la leche humana [*consulte Datos*]. Deben considerarse los beneficios del amamantamiento para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir JANUMET y cualquier efecto no deseado posible en el niño amamantado provocado por JANUMET o por la afección materna subyacente.

Datos

Sitagliptina

Sitagliptina se excreta en la leche de las ratas en período de lactancia en proporción leche:plasma de 4:1.

Metformina

Los estudios clínicos publicados sobre lactancia informan que metformina está presente en la leche materna, lo que resultó en dosis al lactante de, aproximadamente, entre el 0.11 % y el 1 % de la dosis ajustada al peso materno y en una proporción leche/plasma que osciló entre 0.13 y 1. Sin embargo, los estudios no fueron diseñados para establecer definitivamente el riesgo de uso de metformina durante la

lactancia a causa del pequeño tamaño de la muestra y los datos de eventos adversos limitados recopilados en los bebés.

8.3 Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva:

Analice el potencial de embarazo involuntario con mujeres premenopáusicas, ya que la terapia con metformina puede resultar en la ovulación en algunas mujeres anovulatorias.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de JANUMET en pacientes pediátricos.

Se llevaron a cabo tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de 20 semanas, cada uno con extensiones de 34 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina en 410 pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con o sin terapia con insulina (nivel de HbA1c 6.5-10% para pacientes que no reciben insulina, nivel de HbA1c 7-10% para pacientes que reciben insulina). Al ingresar al estudio, los pacientes en el estudio 1 no fueron tratados con agentes antihiper glucémicos orales; los pacientes en los estudios 2 y 3 estaban recibiendo terapia con metformina máxima tolerada. El criterio de valoración de eficacia primario fue el cambio desde el inicio en el nivel de HbA1c después de 20 semanas de terapia. Los análisis de eficacia primaria previamente especificados incluyeron los datos del estudio 1 y los datos agrupados de los estudios de 2 y 3, independientemente del rescate glucémico o de la discontinuación del tratamiento.

En ambos análisis de eficacia, el efecto del tratamiento con sitagliptina no fue significativamente diferente del placebo. En el estudio 1, el nivel de HbA1C inicial media fue del 7.5%, y el 12% de los pacientes estaban recibiendo terapia con insulina. En la semana 20, el cambio con respecto al inicio en la HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 95) fue del 0.06 % en comparación con el 0.23 % en los pacientes tratados con placebo (N = 95), una diferencia del -0,17 % (CI [intervalo de confianza] del 95 %: -0.62, 0.28). En los estudios 2 y 3, el nivel de HbA1C inicial media fue 8.0%, el 15% de los pacientes recibían insulina y el 72% recibían dosis de metformina HCl superiores a 1,500 mg una vez al día. En la semana 20, el cambio con respecto al inicio en el nivel de HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 107) fue de -0.23% en comparación a 0.09% en los pacientes tratados con placebo (N = 113), una diferencia de -0,33% (CI del 95%: -0.70, 0.05).

8.5 Uso Geriátrico

JANUMET

En general, se debe tener precaución al momento de seleccionar la dosis para pacientes adultos mayores, que usualmente empieza en el extremo más bajo del rango de dosis, dado que tienen una mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas y un riesgo más alto de acidosis láctica. La función renal debe evaluarse con más frecuencia en pacientes de edad avanzada. [*Consulte Contraindicaciones (4); Advertencias y Precauciones (5.1, 5.4); y Farmacología Clínica (12.3)*].

Sitagliptina

De la cantidad total de sujetos (N = 3884) en los estudios clínicos de sitagliptina, 725 pacientes eran mayores de 65 años, mientras que 61 pacientes eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre los sujetos mayores de 65 años y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad.

Metformina

Los estudios clínicos controlados sobre metformina no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de edad avanzada para determinar si estos responden de manera diferente a la de los pacientes más jóvenes, aunque en otras experiencias clínicas reportadas no se han identificado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia Renal

JANUMET

JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR entre 30 y menos de 45 ml/min/1.73 m² debido a que estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto combinado JANUMET de dosis fija. JANUMET está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave, en pacientes con una eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m². (*Consulte Posología y administración [2.2], Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1] y Farmacología clínica [12.3]*).

Sitagliptina

Sitagliptina se excreta a través de los riñones, y la exposición a esta aumenta en los pacientes con insuficiencia renal. (*Consulte Farmacología Clínica [12.3]*).

Metformina

Metformina se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal.

8.7 Insuficiencia Hepática

El uso de metformina en pacientes con disfunción hepática se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica. No se recomienda la administración de JANUMET en pacientes con insuficiencia hepática. (*Consulte Advertencias y Precauciones [5.1]*).

10 SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis con JANUMET, comuníquese con el Centro de Toxicología.

En caso de sobredosis, es razonable emplear medidas de apoyo, por ejemplo, quitar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear el control clínico (lo que incluye realizar un electrocardiograma) e iniciar terapia de apoyo, según lo determine el estado clínico del paciente.

Sitagliptina es moderadamente dializable. En los estudios clínicos, aproximadamente el 13.5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada en la medida que sea clínicamente apropiada. Se desconoce si la sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

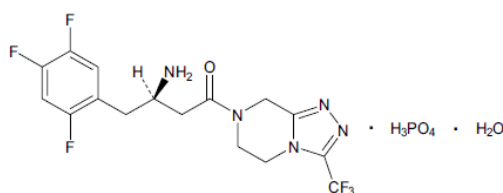
Se han dado casos de sobredosis de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se ha reportado hipoglucemia en aproximadamente el 10 % de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con la metformina. Se ha reportado acidosis láctica en, aproximadamente, el 32 % de los casos de sobredosis de metformina (*consulte Advertencias y Precauciones [5.1]*). Metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas buenas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

11 Descripción

Los comprimidos de JANUMET (sitagliptina y HCl de metformina) contienen dos fármacos antihiper glucémicos orales: sitagliptina y HCl de metformina.

Sitagliptina

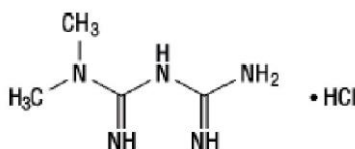
La sitagliptina es un inhibidor de activación oral de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La sitagliptina está presente en los comprimidos de JANUMET en la forma de fosfato de sitagliptina monohidrato. El fosfato de sitagliptina monohidratado se describe químicamente como fosfato de 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]fosfato de pirazina (1:1) monohidratado; su fórmula empírica es C₁₆H₁₅F₆N₅O•H₃PO₄•H₂O y su peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:



El fosfato de sitagliptina monohidratado es un polvo no higroscópico cristalino, de color blanco a blancuzco. Es soluble en agua y en N,N-dimetil formamida; ligeramente soluble en metanol; muy ligeramente soluble en etanol, acetona y acetonitrilo, e insoluble en isopropanol y acetato de isopropilo.

Metformina HCl

El HCl de metformina (hidrocloruro imidodicarbonimidico diamida N,N-dimetil) no está química ni farmacológicamente relacionado con ninguna otra clase de agentes antihiper glucémicos orales. El HCl de metformina es un compuesto cristalino, de color blanco a blancuzco; su fórmula molecular es $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y su peso molecular es 165.63. El HCl de metformina es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a del HCl de metformina es de 12.4. El pH de una solución acuosa de HCl de metformina al 1 % es de 6.68. La fórmula estructural es la siguiente:



JANUMET

El JANUMET viene en forma de comprimidos recubiertos que contienen:

- 64.25 mg de monohidrato de sitagliptina, equivalentes a 50 mg de sitagliptina, y 389.93 mg de metformina, equivalentes a 500 mg de HCl de metformina (JANUMET 50/500).
- 64.25 mg de monohidrato de sitagliptina, equivalentes a 50 mg de sitagliptina, y 779.86 mg de metformina, equivalentes a 1000 mg de HCl de metformina (JANUMET 50/1000).

Cada comprimido recubierto de JANUMET contiene los siguientes ingredientes activos: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio. Además, la película que recubre el comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico negro.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

JANUMET

JANUMET combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y HCl de metformina, un miembro de la clase de biguanidas.

Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, que se cree que ejerce su acción en pacientes con diabetes tipo 2 al retrasar la inactivación de las hormonas incretinas. La sitagliptina aumenta las concentraciones de hormonas intactas activas, lo cual permite aumentar y prolongar la acción de estas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), son secretadas por el intestino durante el día, y los niveles aumentan en respuesta a la comida. Estas hormonas son desactivadas rápidamente por la enzima DPP-4. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que interviene en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa sanguínea son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y secreción de insulina en las células beta pancreáticas, mediante vías de señalización intracelular en las que interviene el adenosín monofosfato (AMP) cíclico. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón en las células alfa pancreáticas, lo que deriva en una menor producción de glucosa hepática. Al aumentar y prolongar los niveles de incretina activa, la sitagliptina aumenta la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón en la circulación con dependencia de la glucosa. La sitagliptina demuestra selectividad para la DPP-4 y no inhibe la actividad *in vitro* de la DPP-8 o DPP-9 en concentraciones que se aproximan a las de las dosis terapéuticas.

Metformina

Metformina es un antihiper glucémico que mejora la tolerancia glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina al aumentar el uso y la absorción de la glucosa periférica. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios, pero los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina plasmática durante todo el día pueden disminuir.

12.2 Farmacodinámica

Sitagliptina

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la administración de sitagliptina produjo la inhibición de la actividad enzimática de DPP-4 durante un período de 24 horas. Luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral, la inhibición de la DPP-4 derivó en un aumento de 2 a 3 veces los niveles circulantes de GLP-1 y GIP activos, una disminución de las concentraciones de glucagón y una mayor capacidad de respuesta para secretar insulina frente a la glucosa, lo que generó concentraciones más altas de insulina y del péptido C. El aumento de insulina con la disminución de glucagón se asoció a concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y a una menor variación de la glucosa luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral.

En estudios con sujetos sanos, sitagliptina no redujo la glucosa sanguínea ni causó hipoglucemia.

Coadministración de Sitagliptina y Metformina

En un estudio de dos días de duración realizado en sujetos sanos, la administración de sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 total y activo en grados similares. La administración concomitante de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo en las concentraciones de GLP-1 activo. Sitagliptina, pero no metformina, aumentó las concentraciones de GIP activo. El significado de estos hallazgos en lo que respecta a cambios en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no está claro.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, 79 sujetos sanos recibieron una dosis única por vía oral de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo. Con la dosis recomendada de 100 mg, no se observaron efectos en el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, ni en ningún otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el máximo aumento del cambio promedio corregido por placebo en el intervalo QTc con respecto al inicio, 3 horas después de la dosis, fue de 8.0 ms. Este aumento no se considera clínicamente significativo. Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas luego de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron 100 mg de sitagliptina (N = 81) o 200 mg de sitagliptina (N = 63) todos los días, no se observaron cambios significativos en el intervalo QTc según los datos de ECG obtenidos al momento de la concentración plasmática máxima esperada.

12.3 Farmacocinética

Sitagliptina

La farmacocinética de sitagliptina ha sido caracterizada de forma exhaustiva en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Luego de una dosis única de 100 mg por vía oral en voluntarios sanos, la media del AUC de sitagliptina en plasma fue de 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM y la semivida ($t_{1/2}$) terminal aparente fue de 12.4 horas. El AUC de sitagliptina en el plasma aumentó de manera proporcional a la dosis y aumentó aproximadamente un 14% después de las dosis de 100 mg en equilibrio estacionario, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5.8% y 15.1%). La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

Sitagliptina

Luego de la administración de una dosis de 100mg por vía oral a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{\text{máx}}$) entre 1 y 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%.

Efecto de los Alimentos

La coadministración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo efectos en la farmacocinética de sitagliptina.

Metformina

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina HCl en ayunas es de, aproximadamente, un 50-60 %. Los estudios con dosis únicas orales de comprimidos de metformina HCl

de 500 mg a 1,500 mg, y de 850 mg a 2,550 mg (aproximadamente 1.3 veces la dosis diaria máxima recomendada), indican que no hay proporcionalidad a la dosis con el aumento de estas, lo que se debe a la menor absorción en lugar de a una alternancia en la eliminación.

Efecto de los alimentos

Los alimentos disminuyen el grado de la absorción de metformina y la retrasan ligeramente, como se muestra en una media de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aproximadamente un 40 % menor, un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática un 25 % menor que la curva de tiempo y una prolongación del tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de 35 minutos después de la administración de una dosis única de 850 mg en comprimidos de metformina con alimentos, en comparación con la misma concentración del comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas disminuciones.

Distribución

Sitagliptina

El volumen medio de distribución en equilibrio estacionario luego de una dosis única de 100 mg de sitagliptina por vía intravenosa en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Metformina

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de dosis únicas orales de comprimidos de 850 mg de HCl de metformina promedió los 654 ± 358 l. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen en más del 90 % a proteínas. Metformina se divide entre los glóbulos rojos, muy probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas y con los programas de administración habituales de los comprimidos de metformina HCl, las concentraciones plasmáticas de metformina en equilibrio estacionario se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas, y generalmente son <1 µg/ml.

Eliminación

Sitagliptina

Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin cambios a través de la orina, mientras que el metabolismo es una vía de eliminación menor. La $t_{1/2}$ terminal aparente luego de una dosis de 100mg de sitagliptina por vía oral fue de aproximadamente 12.4 horas, y la depuración renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

Metformina

Luego de la administración oral, aproximadamente el 90 % del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de unas 6.2 horas. En sangre, la semivida de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo cual sugiere que la masa de glóbulos rojos puede ser un compartimento de distribución.

Metabolismo

Sitagliptina

Luego de una dosis de [^{14}C]-sitagliptina por vía oral, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles mínimos, que no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la sitagliptina en la DPP-4 en plasma. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina fue la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8.

Metformina

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demostraron que metformina se excreta sin cambios en la orina y que no se metaboliza por el hígado (no se han identificado metabolitos en seres humanos), ni se excreta por vía biliar.

Excreción

Sitagliptina

Luego de administrar una dosis de [^{14}C]-sitagliptina por vía oral a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) en la semana posterior a la administración de la dosis.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal e implica secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3, por sus siglas en inglés), que puede intervenir en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la

importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína P (P-gp), la cual también puede mediar la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la P-gp, no redujo la depuración renal de la sitagliptina.

Metformina

La eliminación de la metformina se produce principalmente por excreción renal. La depuración renal es, aproximadamente, 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina.

Poblaciones Específicas

Pacientes con Deterioro de la Función Renal

JANUMET

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de la sitagliptina y la metformina después de la administración de JANUMET en pacientes con insuficiencia renal [consulte *Posología y Administración* (2.2)].

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia renal moderada y eGFR de 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m², se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC de sitagliptina en el plasma, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sometidos a hemodiálisis, el aumento fue de aproximadamente 4 veces en comparación con los sujetos de control normales y sanos. [Consulte *Posología y Administración* (2.2)].

Metformina

En los pacientes con disminución de la función renal, la semivida de metformina en plasma y en sangre es prolongada y se observa disminución de la depuración renal (consulte *Contraindicaciones* [4] y *Advertencias y Precauciones* [5.1]).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

JANUMET

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de sitagliptina y metformina tras la administración de JANUMET a pacientes con disfunción hepática.

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), la media del AUC y la C_{máx.} de sitagliptina aumentó en aproximadamente 21% y 13%, respectivamente, en comparación con los controles sanos equivalentes tras la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. No se tiene experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Metformina

No se han realizado estudios de farmacocinética con metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Efectos de la Edad, el Índice de Masa Corporal (IMC), el Sexo y la Raza

Sitagliptina

En función de un análisis farmacocinético poblacional o en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, el IMC, el sexo y la raza no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Si se tienen en cuenta los efectos de la edad en la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina, según un análisis farmacocinético de la población. Los sujetos ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % más altas en comparación con los sujetos más jóvenes.

Metformina

Los pocos datos existentes de los estudios farmacocinéticos controlados con metformina en sujetos sanos de edad avanzada sugieren que la depuración plasmática total de metformina disminuye, que la semivida se prolonga y que la C_{máx.} aumenta en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, se desprende que el cambio en la farmacocinética de metformina que ocurre con el envejecimiento tiene su explicación principal en un cambio en la función renal.

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando se analizaron según el sexo. Asimismo, en los estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico de metformina fue similar en hombres y mujeres.

No se han realizados estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados sobre metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el efecto antihiper glucémico fue similar en pacientes de raza blanca (N = 249), negra (N = 51) e hispana (N = 24).
Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

JANUMET

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) con metformina HCl (1000 mg) dos veces al día no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina ni metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de fármacos con JANUMET; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET (sitagliptina y HCl de metformina).

Sitagliptina

Evaluación *In Vitro* de Interacciones Farmacológicas

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas del citocromo CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, ni tampoco es un inductor de CYP3A4. Sitagliptina es sustrato de la P-gp, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la P-gp. Según estos resultados, no se considera probable que sitagliptina provoque interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

La sitagliptina no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es muy baja la propensión de sitagliptina a participar en interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por el desplazamiento del sitio de unión a las proteínas plasmáticas.

Evaluación *In Vivo* de Interacciones Farmacológicas

Efectos de la Sitagliptina sobre Otros Fármacos

En los estudios clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, digoxina, warfarina o anticonceptivos orales (etinilestradiol y noretindrona) (Tabla 5), lo que es evidencia *in vivo* de baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de las isoenzimas CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9 y del transportador de cationes orgánicos (OCT).

Tabla 5: Efecto de Sitagliptina sobre la Exposición Sistémica a los Fármacos Coadministrados					
Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Sitagliptina	Cociente de las Medias Geométricas (Cociente con/sin Sitagliptina) Sin efecto = 1.00		
				AUC†	C _{máx}
Digoxina	0.25 mg [‡] una vez al día durante 10 días	100 mg [‡] una vez al día durante 10 días	Digoxina	1.11 [§]	1.18
Gliburida	1.25 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 6 días	Gliburida	1.09	1.01
Simvastatina	20 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Simvastatina	0.85 [¶]	0.80
			Simvastatina, Ácido	1.12 [¶]	1.06
+ Rosiglitazona	4 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	+ Rosiglitazona	0.98	0.99
Warfarina	dosis única de 30 mg el día 5	200 mg [‡] una vez al día durante 11 días	S(-) Warfarina	0.95	0.89
			R(+) Warfarina	0.99	0.89
Etinil estradiol y noretindrona	21 días una vez al día de 35 µg de etinilestradiol con 0.5 mg de noretindrona x 7 días, 0.75 mg x 7 días, 1.0 mg x 7 días	200 mg [‡] una vez al día durante 21 días	Etinil estradiol	0.99	0.97
			Noretindrona	1.03	0.98
Metformina HCl	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	Metformina	1.02 [#]	0.97

* Todas las dosis se administran como dosis única, a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC_{0-∞}, a menos que se especifique de otro modo.

‡ Dosis múltiple.

§ AUC₀ a 24 h.

¶ AUC_{0-último}.

AUC_{0-12h}.

Efectos de Otros Fármacos sobre la Sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos coadministrados (Tabla 6).

Tabla 6: Efecto de los Fármacos Coadministrados en la Exposición Sistémica a Sitagliptina

Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Sitagliptina*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.00		
				AUC†	C ^{máx}
Ciclosporina	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptina	1.29	1.68
Metformina HCl	1000 mg‡ dos veces al día durante 14 días	50 mg‡ dos veces al día durante 7 días	Sitagliptina	1.02§	1.05

*Todas las dosis se administran como dosis única, a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC_{0-∞}, a menos que se especifique de otro modo.

‡ Dosis múltiple.

§ AUC_{0 a 12 h}.

Metformina HCl

Tabla 7: Efecto del HCl de Metformina sobre la Exposición Sistémica a los Fármacos Coadministrados

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de HCl de Metformina*	Cociente de las medias geométricas (proporción con/sin metformina) Sin efecto = 1.00		
				AUC†	C ^{máx}
Cimetidina	400 mg	850 mg	Cimetidina	0.95‡	1.01
Gliburida	5 mg	500 mg§	Gliburida	0.78¶	0.63¶
Furosemida	40 mg	850 mg	Furosemida	0.87¶	0.69¶
Nifedipina	10 mg	850 mg	Nifedipina	1.10‡	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	Propranolol	1.01‡	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Ibuprofeno	0.97‡	1.01‡

* Todas las dosis se administran como dosis única, a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.

‡ AUC_{0-24 h}.

§ GLUMETZA (comprimidos de HCl de metformina de liberación prolongada) 500 mg.

¶ Cociente de medias aritméticas, valor de p de diferencia <0.05.

#Cociente de medias aritméticas.

Tabla 8: Efecto de los Fármacos Coadministrados sobre la Exposición Sistémica a Metformina HCl

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de HCl de Metformina*	Cociente de las medias geométricas (proporción con/sin fármaco coadministrado) Sin Efecto = 1.00		
				AUC†	C ^{máx}
Gliburida	5 mg	500 mg‡	Metformina‡	0.98§	0.99§
Furosemida	40 mg	850 mg	Metformina	1.09§	1.22§
Nifedipina	10 mg	850 mg	Metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	Metformina	0.90	0.94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	Metformina	1.05§	1.07§
Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal pueden aumentar la acumulación de metformina. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.1) e Interacciones Farmacológicas (7)].					
Cimetidina	400 mg	850 mg	Metformina	1.40	1.61
Carbonic anhydrase inhibitors may cause metabolic acidosis. [See Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7).]					
Topiramate	100 mg¶	500 mg¶	Metformina	1.25¶	1.17

*Todas las dosis se administran como dosis única, a menos que se especifique de otro modo.

† El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.

‡ GLUMETZA (comprimidos de HCl de metformina de liberación prolongada) 500 mg.

§ Cociente de medias aritméticas.

¶ 100 mg de Topiramato en Equilibrio Estacionario cada 12 horas + 500 mg de HCl de metformina cada 12 horas AUC = AUC_{0-12 h}.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

JANUMET

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis o el deterioro de la fertilidad. Los siguientes datos se basan en hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina de manera individual.

Sitagliptina

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepáticos combinados en machos y hembras, y de carcinoma hepático en hembras con la dosis de 500 mg/kg. Esta dosis trae como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces superiores a la exposición humana en la dosis diaria máxima recomendada para seres humanos adultos (MRHD) de 100 mg/día según las comparaciones del AUC. No se observaron tumores hepáticos con dosis de 150 mg/kg, aproximadamente 20 veces superiores a la exposición humana según la MRHD. Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano hasta los 500 mg/kg, aproximadamente 70 veces más que la exposición humana según la MRHD. Sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica, con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenia bacteriana de Ames, en una prueba de aberración cromosómica de ovario del hámster chino (Chinese hamster ovary, CHO), un ensayo de citogenia *in vitro* en CHO, un ensayo de elución alcalina *in vitro* del ADN de los hepatocitos de ratas, y un ensayo de micronúcleos *in vivo*.

En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 125, 250 y 1000 mg/kg, los machos fueron tratados durante las 4 semanas anteriores al apareamiento, durante el apareamiento, hasta el término programado (aproximadamente un total de 8 semanas) y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso en la fertilidad con la dosis de 125 mg/kg (aproximadamente 12 veces mayor que la exposición humana según la MRHD de 100mg/día basada en las comparaciones del AUC). En dosis más altas, se observó en las hembras un aumento en las reabsorciones no relacionadas con la dosis (aproximadamente 25 y 100 veces la exposición humana con la MRHD basada en la comparación del AUC).

Metformina

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la administración de dosis de 104 semanas) y ratones (duración de la administración de dosis de 91 semanas) en dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son ambas aproximadamente cuatro veces mayores que la dosis diaria humana máxima recomendada de 2000 mg, en función de comparaciones de la superficie corporal. No se halló evidencia de carcinogenicidad con metformina en ratas macho ni hembra. De manera similar, no se observó ningún potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Hubo, sin embargo, un aumento de la incidencia de pólipos estromales uterinos benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratón también fueron negativos. La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por metformina cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos según las comparaciones de la superficie corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de sitagliptina y metformina se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio, y en combinación con otros agentes antihiper glucémicos.

Ninguno de los estudios de eficacia clínica que se describen a continuación se llevó a cabo con JANUMET; sin embargo, se demostró la bioequivalencia de JANUMET con la administración concomitante de comprimidos de sitagliptina y HCl de metformina.

Administración Concomitante de Sitagliptina y Metformina en Pacientes con Diabetes tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio

Un total de 1091 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un estudio factorial de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la coadministración de sitagliptina y metformina. Los pacientes en tratamiento con un agente antihiper glucémico (N = 541) se sometieron a un período de dieta, ejercicio y reposo farmacológico de hasta 12 semanas de duración. Luego del período de reposo farmacológico, los pacientes con un control glucémico inadecuado (nivel de A1C entre 7.5% y 11%) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas, simple ciego, controlado con placebo. Los pacientes que no recibían agentes antihiper glucémicos al ingresar al estudio (N=550) con control glucémico inadecuado (nivel de A1C entre 7.5% y 11%) iniciaron de inmediato el período de preinclusión de 2 semanas

simple ciego con placebo, y luego fueron aleatorizados. Se aleatorizaron cantidades aproximadamente iguales de pacientes para recibir placebo, 100 mg de sitagliptina una vez al día, 500 mg o 1000 mg de HCl de metformina dos veces al día, o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de HCl de metformina dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron las metas específicas de glucemia durante el estudio recibieron terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

La coadministración de sitagliptina y metformina brindó mejorías significativas en A1C, FPG (glucosa plasmática en ayunas) y PPG (glucosa posprandial) de 2 horas en comparación con el placebo, con metformina sola y con sitagliptina sola (Tabla 9, Figura 1). Las reducciones medias en el nivel de A1C con respecto al valor inicial fueron generalmente mayores para pacientes con valores de A1C más altos en el inicio. Para pacientes que no recibían un agente antihiper glucémico al ingresar al estudio, las reducciones medias con respecto al inicio en A1C fueron sitagliptina 100 mg una vez al día, -1.1 %; HCl de metformina 500 mg dos veces al día, -1.1 %; HCl de metformina 1000 mg dos veces al día, -1.2 %; sitagliptina 50 mg dos veces al día con HCl de metformina 500 mg dos veces al día, -1.6 %; sitagliptina 50 mg dos veces al día con HCl de metformina 1000 mg dos veces al día, -1.9 %; y para pacientes que recibieron placebo, -0.2 %. Por lo general, los efectos en los lípidos fueron neutros. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a la que tuvieron los grupos que recibieron metformina sola o placebo.

Tabla 9: Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para Sitagliptina y Metformina, Solas o Combinadas, en Pacientes con Diabetes tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio*

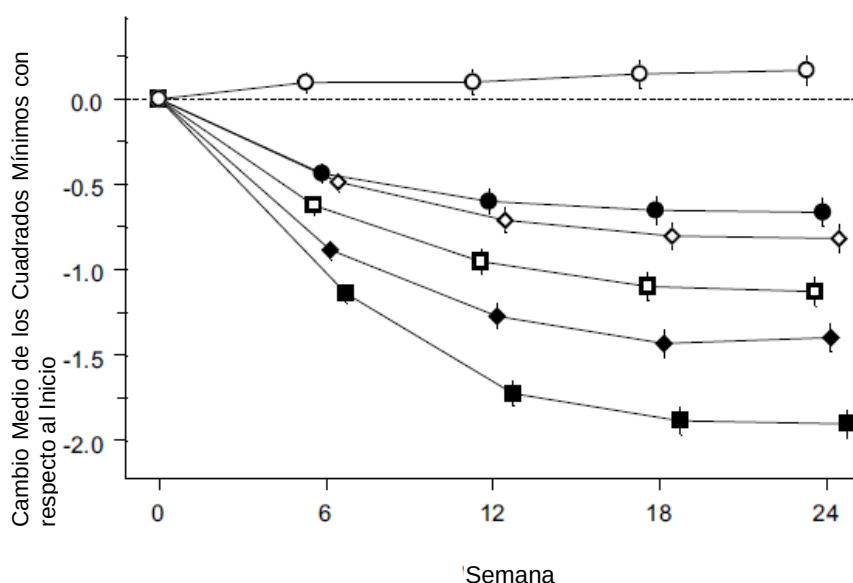
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	HCl de Metformina 500 mg dos veces al día	HCl de Metformina 1000 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + HCl de Metformina 500 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + HCl de Metformina 1000 mg dos veces al día
Nivel de A1C (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 177	N = 183	N = 178
Valor inicial (promedio)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])		-0.8 [‡]	-1.0 [‡]	-1.3 [‡]	-1.6 [‡]	-2.1 [‡]
(CI del 95 %)		(-1.1, -0.6)	(-1.2, -0.8)	(-1.5, -1.1)	(-1.8, -1.3)	(-2.3, -1.8)
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
% de pacientes que recibieron medicamentos de rescate	32	21	17	12	8	2
FPG (mg/dl)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 179	N = 183	N = 180
Valor inicial (promedio)	196	201	205	197	204	197
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])		-23 [‡]	-33 [‡]	-35 [‡]	-53 [‡]	-70 [‡]
(CI del 95 %)		(-33, -14)	(-43, -24)	(-45, -26)	(-62, -43)	(-79, -60)
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 138	N = 147	N = 152
Valor inicial (promedio)	277	285	293	283	292	287
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	0	-52	-53	-78	-93	-117
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†])		-52 [‡]	-54 [‡]	-78 [‡]	-93 [‡]	-117 [‡]
(CI del 95 %)		(-67, -37)	(-69, -39)	(-93, -63)	(-107, -78)	(-131, -102)

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

Figura 1: Cambio Promedio con Respecto al Inicio en A1C (%) Durante 24 Semanas con Sitagliptina y Metformina, Solos y en Combinación, en Pacientes con Diabetes tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio*



- Placebo
- 100 mg de sitagliptina una vez al día
- ◊ 500 mg de metformina dos veces al día
- ◻ + 1000 mg de metformina dos veces al día
- ◆ 50 mg de sitagliptina dos veces al día + 500 mg de metformina dos veces al día
- 50 mg de sitagliptina dos veces al día + 1000 mg de metformina dos veces al día

*Población de Todos los Pacientes Tratados: medias de los cuadrados mínimos ajustadas según la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

La terapia combinada inicial o el mantenimiento de la terapia combinada deberá personalizarse y dejarse a discreción del proveedor de atención médica.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente Solo con Metformina

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con la metformina. Los pacientes que ya recibían metformina (N = 431) a una dosis de, al menos, 1500 mg por día fueron aleatorizados luego de completar un período de preinclusión de 2 semanas con placebo simple ciego. Los pacientes que recibían metformina y otro agente antihiper glucémico (N = 229) y los pacientes que no tomaban ningún agente antihiper glucémico (fuera de terapia durante al menos 8 semanas, N = 41) fueron aleatorizados después de un período de preinclusión de aproximadamente 10 semanas con HCl de metformina (en una dosis de al menos 1500 mg por día) en monoterapia. Los pacientes fueron aleatorizados para la incorporación de 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con pioglitazona.

En combinación con la metformina, la sitagliptina brindó mejorías significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo con metformina (Tabla 10). La terapia de rescate glucémico se utilizó en 5 % de los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y en el 14 % de los pacientes tratados con placebo. Se observó una disminución similar del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 10: Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) de Sitagliptina como Terapia Combinada Adyuvante con Metformina*

	Sitagliptina 100 mg una vez al día + Metformina	Placebo Metformina
Nivel de A1C (%)	N = 453	N = 224
Valor inicial (promedio)	8.0	8.0
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-0.7	-0.0
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.8, -0.5)	
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	213 (47%)	41 (18%)
FPG (mg/dl)	N = 454	N = 226
Valor inicial (promedio)	170	174
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-17	9
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95 %)	-25 [‡] (-31, -20)	
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 387	N = 182
Valor inicial (promedio)	275	272
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-62	-11
Diferencia con respecto a placebo + metformina (media ajustada [†]) (IC del 95 %)	-51 [‡] (-61, -41)	

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p < 0.001 en comparación con el placebo + metformina.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con la Combinación de Metformina y Glimepirida

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina en combinación con glimepirida, con o sin metformina. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión con glimepirida (4 mg por día) sola, o con glimepirida en combinación con metformina HCl (1500 mg por día). Luego de un período de preinclusión con aumento de la dosis y dosis estable de hasta 16 semanas, y de un período de preinclusión con placebo de 2 semanas, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C de 7.5 % a 10.5 %) fueron aleatorizados para la incorporación de 100 mg de sitagliptina o de placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con pioglitazona.

Los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina y glimepirida tuvieron mejorías significativas en A1C y FPG en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina y glimepirida (Tabla 11), con reducciones medias con respecto al inicio en relación con el placebo de -0.9 % en A1C, y de -21 mg/dl en FPG. Se administró terapia de rescate al 8 % de los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina adyuvante y al 29 % de los pacientes tratados con placebo adyuvante. Los pacientes tratados con sitagliptina adyuvante tuvieron un aumento medio de peso corporal de 1.1 kg en comparación con el placebo adyuvante (+0.4 kg en comparación con -0.7 kg). Además, la sitagliptina adyuvante aumentó la tasa de hipoglucemia en comparación con el placebo adyuvante. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.6); Reacciones Adversas (6.1)].

Tabla 11: Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para Sitagliptina en Combinación con Metformina y Glimepirida*

	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina y Glimepirida	Placebo + Metformina y Glimepirida
Nivel de A1C (%)	N = 115	N = 105
Valor inicial (promedio)	8.3	8.3
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-0.6	0.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)	
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	26 (23%)	1 (1%)
FPG (mg/dl)	N = 115	N = 109
Valor inicial (promedio)	179	179
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-8	13
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)	-21 [‡] (-32, -10)	

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina en Pacientes con Diabetes tipo 2 Controlada Inadecuadamente con la Combinación de Metformina y Rosiglitazona

Un total de 278 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 54 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina en combinación con la metformina y la rosiglitazona. Los pacientes en terapia doble con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona, o con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl y ≥ 30 mg/día de pioglitazona (cambiados a ≥ 4 mg/día de rosiglitazona) ingresaron a un período de preinclusión con dosis estable de 6 semanas de duración. Los pacientes en otra terapia doble se cambiaron a ≥ 1500 mg/día de metformina HCl y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona en un período de preinclusión con estabilización/ajuste de la dosis, de 20 semanas de duración. Luego del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C de 7.5 % a 11 %) fueron aleatorizados en proporción 2:1 para la incorporación de 100 mg de sitagliptina o de placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas glucémicas específicas durante los estudios recibieron tratamiento de rescate con glipizida (u otra sulfonilurea). El punto cronológico principal para la evaluación de los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con la metformina y rosiglitazona, la sitagliptina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo combinado con la metformina y la rosiglitazona (Tabla 12) en la semana 18. En la semana 54, la reducción media en A1C fue de -1.0 % en los pacientes tratados con sitagliptina, y de -0.3 % en los tratados con placebo, en un análisis basado en la población con intención de tratar. Se utilizó terapia de rescate en 18 % de los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y en 40 % de los tratados con placebo. No hubo diferencias significativas entre la sitagliptina y el placebo en el cambio de peso corporal.

Tabla 12: Parámetros Glucémicos en la Semana 18 para Sitagliptina en Terapia Combinada Adyuvante con Metformina y Rosiglitazona*

	Semana 18	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
Nivel de A1C (%)	N = 176	N = 93
Valor inicial (promedio)	8.8	8.7
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-1.0	-0.4
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (CI del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	39 (22%)	9 (10%)
FPG (mg/dl)	N = 179	N = 94
Valor inicial (promedio)	181	182
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-30	-11
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (CI del 95 %)	-18 [‡] (-26, -10)	
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 152	N = 80
Valor inicial (promedio)	256	248
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-59	-21
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (CI del 95 %)	-39 [‡] (-51, -26)	

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con glipizida (u otra sulfonilurea).

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

‡ p <0.001 en comparación con el placebo + metformina + rosiglitazona.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con la Combinación de Metformina e Insulina

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina como adyuvante de la terapia de insulina. Aproximadamente el 75 % de los pacientes también tomaban metformina. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión simple ciego, de 2 semanas de duración, con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformina HCl (≥ 1500 mg por día). Los pacientes que utilizaban insulinas de acción breve fueron excluidos, a menos que dicha insulina se administrara como parte de una insulina premezclada. Luego del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C del 7.5 % al 11 %) fueron aleatorizados a la incorporación de 100 mg de sitagliptina (N = 229) o de placebo (N = 233), administrados una vez al día. Los pacientes recibían una dosis estable de insulina antes de la inscripción y no se permitieron cambios en la dosis de insulina durante el período de preinclusión. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante el período de tratamiento doble ciego debían aumentar la dosis de insulina de base como terapia de rescate.

Entre los pacientes que también recibieron metformina, la mediana de la dosis diaria de insulina (premezclada, de acción intermedia o prolongada) inicial fue de 40 unidades en los pacientes tratados con sitagliptina, y de 42 unidades en los pacientes tratados con placebo. La mediana del cambio con respecto al valor inicial en la dosis diaria de insulina fue de cero para ambos grupos al final del estudio. Los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina e insulina tuvieron mejorías significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina e insulina (Tabla 13). El cambio promedio ajustado con respecto al inicio en el peso corporal fue de -0.3 kg en los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina e insulina, y de -0.2 kg en los pacientes que recibieron placebo con metformina e insulina. La tasa de hipoglucemia fue más alta en los pacientes tratados con sitagliptina. [Consulte Advertencias y Precauciones (5.6); Reacciones Adversas (6.1)].

Tabla 13: Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) de Sitagliptina como Terapia Combinada Adyuvante con Metformina e Insulina*		
	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina	Placebo + Metformina + Insulina
Nivel de A1C (%)	N = 223	N = 229
Valor inicial (promedio)	8.7	8.6
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado ^{†, ‡})	-0.7	-0.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)	-0.5 [§] (-0.7, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	32 (14%)	12 (5%)
FPG (mg/dl)	N = 225	N = 229
Valor inicial (promedio)	173	176
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-22	-4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)	-18 [§] (-28, -8.4)	
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 182	N = 189
Valor inicial (promedio)	281	281
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-39	1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)	-40 [§] (-53, -28)	

Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate.

[†] Promedios de los mínimos cuadrados ajustados por uso de insulina en la visita de selección, tipo de insulina utilizada en la visita de selección (premezclada o no premezclada [de acción intermedia o prolongada]) y valor inicial.

[‡] La interacción del tratamiento por estrato de insulina no fue significativa (p >0.10).

[§] p <0.001 en comparación con el placebo.

Mantenimiento con Sitagliptina Durante el Inicio y Ajuste de Dosis de Insulina Glargina

Un total de 746 pacientes con diabetes tipo 2 (HbA1C inicial media de 8.8 %; duración de la enfermedad, 10.8 años) participaron en un estudio de 30 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de continuar con la sitagliptina durante el inicio y el aumento de la dosis de insulina glargina. Se inscribieron en el estudio pacientes que estaban recibiendo una dosis estable de metformina HCl (≥ 1500 mg/día) en combinación con un inhibidor de la DPP-4 o una sulfonilurea, pero con control glucémico inadecuado (nivel de A1C 7.5% a 11%). Aquellos que recibían metformina y sitagliptina (100 mg/día) ingresaron directamente en el período de tratamiento doble ciego; aquellos en tratamiento con otro inhibidor de la DPP-4 o con una sulfonilurea ingresaron en un período de preinclusión de 4-8 semanas, en el cual se mantuvieron con metformina y cambiaron a sitagliptina (100 mg); se discontinuaron otros inhibidores de la DPP-4 y sulfonilureas. En la aleatorización, los pacientes fueron aleatorizados para continuar con sitagliptina o para discontinuar la administración de sitagliptina y cambiar a un placebo equivalente. El día de la aleatorización, la insulina glargina se inició con una dosis de 10 unidades por vía subcutánea a la noche. Los pacientes recibieron instrucciones de aumentar la dosis de insulina de la noche con base en las mediciones de la glucosa en sangre en ayunas para alcanzar un objetivo de 72-100 mg/dL.

En 30 semanas, la media de reducción del nivel de A1C fue mayor en el grupo de sitagliptina que en el grupo de placebo (Tabla 14). Al final del ensayo, el 27.3% de los pacientes del grupo de sitagliptina y el 27.3% de los del grupo de placebo tuvieron valores de glucosa plasmática en ayunas (FPG) en el intervalo deseado; no hubo diferencias significativas en dosis de insulina entre los grupos.

Tabla 14: Cambio Respecto del Valor Inicial en A1C y FPG en la Semana 30 del Mantenimiento con Sitagliptina Durante el Inicio y el Ajuste de Dosis del Estudio con Insulina Glargina

	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina Glargina	Placebo + Metformina + Insulina Glargina
Nivel de A1C (%)	N = 373†	N = 370†
Valor inicial (promedio)	8.8	8.8
Semana 30 (media)	6.9	7.3
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada)	-1.9	-1.4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada) (CI de 95%)	-0.4 (-0.6, -0.3)‡	
Pacientes (%) con nivel de A1C <7%	202 (54.2%)	131 (35.4%)
FPG (mg/dl)	N = 373†	N = 370†
Valor inicial (promedio)	199	201
Semana 30 (media)	118	123
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada)	-81	-76

* Análisis de Covarianza que incluye todos los datos posteriores al inicio, independientemente de la terapia de rescate o la discontinuación del tratamiento. Las estimaciones del modelo se calcularon utilizando imputación múltiple para modelar el reposo farmacológico del efecto del tratamiento utilizando los datos del placebo para todos los sujetos a quienes les falten datos de la semana 30.

† N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

‡ p <0.001 en comparación con el placebo.

Terapia Adyuvante con Sitagliptina Comparada con Terapia Adyuvante con Glipizida en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Metformina

La eficacia de sitagliptina se evaluó en un ensayo de no inferioridad de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizida, en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes sin tratamiento o tratados con otros agentes antihiper glucémicos iniciaron un período de tratamiento de preinclusión de hasta 12 semanas de duración con monoterapia de metformina HCl (dosis de ≥ 1500 mg por día) que incluyó un reposo farmacológico de medicamentos que no fueran metformina, si correspondía. Luego del período de preinclusión, quienes tenían control glucémico inadecuado (A1C entre 6.5 % y 10 %) fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir, además, 100 mg de sitagliptina una vez al día o glipizida durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizida se les administró una dosis inicial de 5 mg/día y luego sus dosis fueron ajustadas de forma optativa durante las siguientes 18 semanas, hasta una dosis máxima de 20 mg/día, según fue necesario para optimizar el control glucémico. De ahí en adelante, la dosis de glipizida debía mantenerse constante, salvo por alguna reducción para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizida después del período de ajuste de la dosis fue de 10 mg.

Tras 52 semanas, la sitagliptina y la glipizida tuvieron reducciones medias similares respecto de la A1C inicial en el análisis de intención de tratar (Tabla 15). Estos resultados concordaron con los análisis según el protocolo (Figura 2). Una conclusión a favor de la no inferioridad de sitagliptina con respecto a la glipizida puede limitarse a pacientes con una A1C inicial comparable con la de quienes participaron en el estudio (más del 70 % de los pacientes tenían una A1C inicial menor al 8 %, y más del 90 % tenían una A1C menor al 9 %).

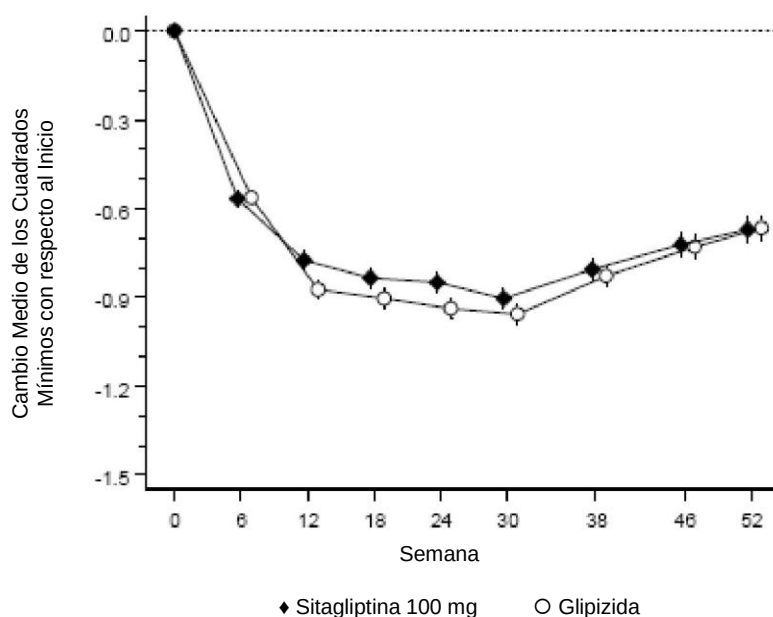
Tabla 15: Parámetros Glucémicos en un Estudio de 52 Semanas para Comparar Sitagliptina con Glipizida como Terapia Adyuvante en Pacientes Controlados Inadecuadamente con Metformina (Población con Intención de Tratar)*

	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina	Glipizida + Metformina
Nivel de A1C (%)	N = 576	N = 559
Valor inicial (promedio)	7.7	7.6
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-0.5	-0.6
FPG (mg/dl)	N = 583	N = 568
Valor inicial (promedio)	166	164
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada†)	-8	-8

*El análisis de intención de tratar utilizó la última observación de los pacientes en el estudio antes de la discontinuación de la dosis.

† Medias de los cuadrados mínimos ajustadas según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial de A1C.

Figura 2: Cambio Promedio con Respecto al Valor Inicial de A1C (%) Durante 52 Semanas en un Estudio para Comparar Sitagliptina con Glipizida como Terapia Adyuvante en Pacientes Controlados Inadecuadamente con Metformina (Población según el Protocolo) *



La población según el protocolo (media del nivel inicial de A1C de 7.5%) incluyó pacientes sin violaciones importantes al protocolo que tenían observaciones al inicio y en la Semana 52.

La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4.9 %) fue significativamente más baja ($p < 0.001$) que en el grupo de glipizida (32.0 %). Los pacientes tratados con sitagliptina exhibieron disminuciones significativas en la media de peso corporal con respecto al inicio, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (-1.5 kg en comparación con +1.1 kg).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos se suministran de la siguiente manera:

Contenido	Descripción	Presentación	NDC
50 mg sitagliptina y 500 mg HCl de metformina	Comprimidos de color rosa claro, con forma de cápsula, recubiertos y con el número "575" grabado en un lado	frascos de dosis individual de 60	NDC 0006-0575-61
		frascos de dosis individual de 180	NDC 0006-0575-62
		Frascos a granel de 500	NDC 0006-0575-82
50 mg sitagliptina y 1000 mg HCl de metformina	Comprimidos de color rojo, con forma de cápsula, recubiertos, con un "577" grabado en un lado	frascos de dosis individual de 60	NDC 0006-0577-61
		frascos de dosis individual de 180	NDC 0006-0577-62
		Frascos a granel de 1000	NDC 0006-0577-82

Almacenar a una temperatura de entre 20 y 25 °C (entre 68 y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30 °C (entre 59 y 86 °F). Consulte la Definición de Temperatura Ambiente Controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Acidosis Láctica

Explique los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas y las afecciones que predisponen su desarrollo. Recomiende a los pacientes que suspendan el JANUMET de inmediato y que notifiquen cuanto antes al proveedor de atención médica si se presenta hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Advierta a los pacientes en cuanto al consumo excesivo de alcohol e informe a los pacientes sobre la importancia de someterse a pruebas periódicas de la función renal mientras reciben JANUMET. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico que están tomando JANUMET antes de cualquier procedimiento quirúrgico o radiológico, debido a que podría ser necesaria la discontinuación temporal de JANUMET [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Pancreatitis

Informe a los pacientes que se han reportado casos de pancreatitis aguda durante el uso de JANUMET posterior a la comercialización. Informe a los pacientes que el síntoma característico de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que a veces irradia hacia la espalda, y que puede o no estar acompañado de vómitos. Se debe pedir a los pacientes que discontinúen de inmediato el uso de JANUMET y se comuniquen con su médico, en caso de que tengan dolor abdominal intenso y persistente [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

Insuficiencia Cardíaca

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con JANUMET, pregunte a los pacientes sobre sus antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca como una insuficiencia renal de moderada a grave. Indique a los pacientes que deben comunicarse con su proveedor de atención médica tan pronto como sea posible si tienen síntomas de insuficiencia cardíaca, como falta de aliento cada vez mayor, aumento rápido de peso o hinchazón de los pies [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)].

Deficiencia de Vitamina B₁₂:

Informe a los pacientes sobre la importancia de someterse a análisis periódicos de los parámetros hematológicos mientras reciben JANUMET [consulte Advertencias y Precauciones (5.5)].

Hipoglucemia

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se agrega sitagliptina con o sin metformina a una terapia con secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o con insulina. Explique a los pacientes que reciben JANUMET en combinación con estos medicamentos los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, y las afecciones que predisponen su desarrollo [consulte Advertencias y Precauciones (5.6)].

Reacciones de Hipersensibilidad

Se debe informar a los pacientes que se han reportado casos de reacciones alérgicas durante el uso posterior a la comercialización de sitagliptina, uno de los componentes del JANUMET. Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (como sarpullido, urticaria, e hinchazón en cara, labios, lengua y garganta que pudiera causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben interrumpir el JANUMET y consultar a un médico de inmediato.

Artralgia Discapacitante y Grave

Informe a los pacientes que puede producirse un dolor articular discapacitante y grave con este tipo de fármacos. El tiempo hasta la aparición de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Indique a los pacientes que deben consultar al médico si sienten dolor articular grave [consulte Advertencias y Precauciones (5.8)].

Penfigoide Ampolloso

Informe a los pacientes que este tipo de fármacos puede causar penfigoide ampolloso. Indique a los pacientes que consulten al médico si tienen ampollas o erosiones en la piel [consulte Advertencias y Precauciones (5.9)].

Mujeres en Edad Reproductiva:

Informe a las mujeres que el tratamiento con JANUMET puede provocar la ovulación en algunas mujeres premenopáusicas anovulatorias, lo que puede resultar en un embarazo involuntario [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].

Instrucciones de Administración

Se debe informar a los pacientes que los comprimidos jamás se deben partir o dividir antes de tragarlos.

Distribuido por: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.msd.com/research/patent

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivas compañías.

Copyright © 2007-2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU., y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk0431a-t-2207r024
US-DSM-00258