

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar JANUMET XR de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de JANUMET XR.

JANUMET® XR (sitagliptina and metformina hydrochloride extended-release) tablets, for oral use

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2012

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 han resultado 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 hiato aniónico, 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 deterioro de la función renal, uso concomitante de ciertos fármacos, edad ≥65 años, estudios radiológicos con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados de hipoxia, consumo de alcohol excesivo y deterioro de la función 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 de acidosis láctica, suspender el JANUMET XR e instituir medidas de apoyo general en un entorno hospitalario. Se recomienda hemodiálisis a la brevedad. (5.1)

INDICACIONES Y USO

JANUMET XR es un producto combinado de sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y metformina clorhidrato (HCl), 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:

- No está indicado para el tratamiento de la diabetes tipo 1. (1)
- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1, 5.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Tome JANUMET XR una vez al día por vía oral con una comida. Los pacientes que tomen dos comprimidos de JANUMET XR deben tomar los comprimidos juntos. (2.1)
- Las dosis de JANUMET XR deben individualizarse en función del régimen actual del paciente, su eficacia y su tolerancia. (2.1)
- La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina HCl de liberación prolongada. (2.1)
- La dosis inicial recomendada para pacientes que actualmente no reciben tratamiento con metformina es 100 mg de sitagliptina/1000 mg de metformina HCl una vez 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 100 mg más la dosis de metformina que ya están tomando una vez al día. En pacientes que toman metformina en dosis de 850 mg o 1000 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de JANUMET XR es de dos comprimidos de 50 mg de sitagliptina/1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada, una vez al día. (2.1)
- Cuando cambie entre JANUMET y JANUMET XR, mantenga la misma dosis diaria total de sitagliptina y metformina. (2.1)
- Antes del inicio, evalúe la función renal con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) (2.2)
 - No lo use en pacientes con eGFR por debajo de 30 ml/min/1.73 m².

- Suspéndalo si la eGFR cae posteriormente por debajo de 30 ml/min/1.73 m².
- No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con eGFR de 30 a 45 ml/min/1.73 m².
- Evalúe el riesgo/beneficio de continuar si la eGFR cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m².
- Limite la dosis de sitagliptina a 50 mg una vez al día si la eGFR cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m².
- Es posible que el JANUMET XR deba interrumpirse antes o en el momento de realizar procedimientos de diagnóstico por imágenes con medios de contraste yodados. (2.3)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

JANUMET XR en comprimidos:

- Sitagliptina 100 mg y metformina HCl de liberación prolongada 1000 mg.
- Sitagliptina 50 mg y metformina HCl de liberación prolongada 500 mg.
- Sitagliptina 50 mg y metformina HCl de liberación prolongada 1000 mg (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 seria (p. ej., anafilaxia o angioedema) al JANUMET XR, a sitagliptina o a metformina. (5.7, 6.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Acidosis Láctica:** Consulte el recuadro de advertencia. (5.1)
- **Pancreatitis:** Se han reportado casos posteriores a la comercialización de pancreatitis aguda, incluida pancreatitis hemorrágica o necrosante mortal y no mortal, en pacientes tratados con sitagliptina. Si sospecha de pancreatitis, suspenda inmediatamente el JANUMET XR. (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 del JANUMET XR en pacientes con factores de riesgo conocidos de insuficiencia cardíaca. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas. (5.3)
- **Insuficiencia Renal Aguda:** Ha sido reportada luego de la comercialización, y a veces requiere diálisis. Antes de iniciar el tratamiento con JANUMET XR y al menos una vez por año a partir de entonces, evalúe la función renal. (5.4)
- **Deficiencia de Vitamina B₁₂:** La metformina puede reducir los niveles de vitamina B₁₂. Mida los parámetros hematológicos en forma anual y la vitamina B₁₂ en intervalos de 2 a 3 años y maneje cualquier anomalía. (5.5)
- **Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina:** Un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina y/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 reportado casos posteriores a la comercialización de reacciones serias de alergia e hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, como anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliantes como el síndrome de Stevens-Johnson. Suspenda de inmediato el JANUMET XR, evalúe otras posibles causas y establezca monitoreo y tratamiento adecuados. (5.7)
- **Artralgia Inhabilitante y Grave:** Se ha reportado en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. Considérela como una posible causa de dolor articular grave y suspenda el fármaco, si corresponde. (5.8)
- **Penfigoide Ampoloso:** 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 cualquier sospecha de penfigoide ampolloso, suspender el JANUMET XR. (5.9)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Las reacciones adversas más frecuentes informadas en $\geq 5\%$ 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, ranolazine, 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 metformina en el metabolismo del lactato. Advierta a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol. (7)

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

- Hombres y Mujeres con Capacidad Reproductiva: Se debe avisar 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 el: 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 Medios de Contraste Yodados

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 y Secretagogos de Insulina
- 5.7 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.8 Artralgia Inhabilitante y Grave
- 5.9 Penfigoide Ampoloso

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en 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 Insuficiencia Renal
- 8.7 Disfunción 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 y 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 han resultado en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. La aparición de acidosis láctica asociada a metformina suele ser sutil, 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 deterioro de la función renal, uso concomitante de ciertos fármacos (p. ej., inhibidores de la anhidrasa carbónica, como topiramato), tener 65 años o más, que se le realice un estudio radiológico con contraste, cirugía y otros procedimientos, estados hipóxicos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda), consumo de alcohol excesivo y deterioro de la función hepática.

Los pasos para reducir el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina y 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 XR 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® XR 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 XR no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendadas

- Tome JANUMET XR una vez al día por vía oral con una comida. Los pacientes que tomen dos comprimidos de JANUMET XR deben tomar los dos comprimidos juntos una vez al día.
- Las dosis de JANUMET XR deben individualizarse en función del régimen actual del paciente, su eficacia y su tolerancia.
- La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina (HCl) de liberación prolongada.
- La dosis inicial recomendada para pacientes que actualmente no reciben tratamiento con metformina es 100 mg de sitagliptina/1000 mg de metformina HCl una vez 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 son tratados con metformina debe ser de 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina recetada anteriormente.
- En pacientes que toman metformina de liberación inmediata en dosis de 850 mg o 1000 mg dos veces al día, la dosis inicial recomendada de JANUMET XR es de dos comprimidos de 50 mg de sitagliptina/1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada, administrados juntos una vez al día.

- Cuando cambie entre JANUMET (sitagliptina y metformina HCl de liberación inmediata) y JANUMET XR, mantenga la misma dosis diaria total de sitagliptina y metformina.
- No parta, triture ni mastique los comprimidos de JANUMET XR.

2.2 Recomendaciones para el Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

- Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar tratamiento con JANUMET XR y periódicamente a partir de entonces.
- JANUMET XR está contraindicado en pacientes con tasa de filtración glomerular (eGFR) estimada por debajo de 30 ml/min/1.73 m². Suspense el JANUMET XR si la eGFR del paciente cae posteriormente por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [consulte *Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- No se recomienda iniciar tratamiento con JANUMET XR en pacientes con eGFR de entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².
- En los pacientes que tomen JANUMET XR y cuya eGFR caiga posteriormente por debajo de 45 ml/min/1.73 m², evaluar el riesgo-beneficio de continuar con la terapia y limitar la dosis del componente sitagliptina a 50 mg una vez al día.

2.3 Discontinuación para Procedimientos de Diagnóstico por Imágenes con Medios de Contraste Yodados

Suspense el JANUMET XR 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 el JANUMET XR si la función renal es estable [consulte *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Comprimidos

- Los comprimidos de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada son comprimidos recubiertos de color azul, biconvexos, ovalados y grabados con "81" en una cara.
- Los comprimidos de 50 mg de sitagliptina y 500 mg de metformina HCl de liberación prolongada son comprimidos recubiertos de color azul celeste, biconvexos, ovalados y grabados con "78" en una cara.
- Los comprimidos de 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina HCl de liberación prolongada son comprimidos recubiertos de color verde, biconvexos, ovalados y grabados con "80" en una cara.

4 CONTRAINDICACIONES

JANUMET XR 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 al JANUMET XR, a sitagliptina o a metformina, como 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 a metformina, incluidos casos mortales. Estos casos tuvieron una aparición sutil y estuvieron acompañados de síntomas no específicos tales como malestar general, mialgia, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de somnolencia; sin embargo, se ha presentado hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con

acidosis grave. La acidosis láctica asociada con 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 XR de inmediato. En los pacientes tratados con JANUMET XR con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda realizar hemodiálisis de inmediato para corregir la acidosis y eliminar la acumulación de metformina (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 acidosis láctica y, si estos síntomas ocurren, indíqueles que interrumpan JANUMET XR 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 de acidosis láctica asociada a metformina posteriores a la comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de la acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que 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 XR, determine la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).
- El uso de JANUMET XR está contraindicado en pacientes con eGFR de menos de 30 ml/min/1.73 m². Suspenda el JANUMET XR si la eGFR del paciente cae posteriormente por debajo de 30 ml/min/1.73 m² [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- No se recomienda iniciar tratamiento con JANUMET XR en pacientes con eGFR entre 30 y 45 ml/min/1.73 m².
- En el caso de los pacientes que toman JANUMET XR y cuya eGFR cae posteriormente por debajo de 45 ml/min/1.73 m², evalúe el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia.
- La eGFR se debe determinar al menos una vez al año en todos los pacientes que toman JANUMET XR. 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 XR 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, se debe considerar un control más frecuente de los pacientes.

Edad 65 o Más Años

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 condujo a una reducción aguda de la función renal y la aparición de acidosis láctica. Interrumpa el JANUMET XR en el momento de, o antes de un procedimiento de diagnóstico por imágenes con medio de contraste yodado en los pacientes con eGFR de entre 30 y 60 ml/min/1.73 m²; en pacientes con antecedentes de disfunción hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a quienes se administrará medio de contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la eGFR 48 horas después del procedimiento de diagnóstico por imágenes y reinicie JANUMET XR si la función renal es estable.

Cirugía y Otros Procedimientos

La suspensión de los alimentos y líquidos durante procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos puede aumentar el riesgo de experimentar depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. JANUMET XR debe interrumpirse temporalmente 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 por 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 prerrenal. Cuando dichos eventos ocurran, se debe discontinuar JANUMET XR.

Consumo Excesivo de Alcohol

El alcohol refuerza 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 XR.

Insuficiencia Hepática

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

5.2 Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización, incluida la pancreatitis hemorrágica o necrosante mortal y no mortal, en pacientes que toman sitagliptina, con y sin metformina. Después del inicio del JANUMET XR, los pacientes deben estar bajo observación minuciosa en cuanto a posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, suspenda de inmediato el JANUMET XR e inicie el manejo adecuado. Se ignora si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen mayor riesgo de aparición de pancreatitis durante el tratamiento con JANUMET XR.

5.3 Insuficiencia Cardíaca

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

Considere los riesgos y beneficios del JANUMET XR antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, como aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, y observe a dichos pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informe a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y dígalos 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 XR.

5.4 Insuficiencia Renal Aguda

Se han reportado casos de empeoramiento de la función renal posteriores a la comercialización en pacientes que toman sitagliptina con o sin metformina, incluida insuficiencia renal aguda que a veces

requiere diálisis. Antes de iniciar la terapia con JANUMET XR, y al menos una vez por año a partir de entonces, se deberá 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 XR si se presentan evidencias de insuficiencia renal. JANUMET XR 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 disminución de vitamina B₁₂ sérica previamente normal a niveles por debajo del valor normal en aproximadamente 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 inadecuada 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 XR, y controle todas las anomalías [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

5.6 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina

JANUMET XR 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 XR [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 XR. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliantes 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 reportes después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, suspenda el JANUMET XR, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes. [consulte *Reacciones Adversas (6.2)*].

Se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4, ya que se ignora si dichos pacientes tendrán predisposición al angioedema con el JANUMET XR.

5.8 Artralgia Inhabilitante 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 mismo fármaco o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considere a los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y discontinúe el fármaco si corresponde.

5.9 Penfigoide Ampollosa

Se han informado casos de penfigoide ampollosa 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. Dígalos a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel durante el tratamiento con JANUMET XR. Ante una sospecha de penfigoide ampollosa, el tratamiento con JANUMET XR 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 el *Recuadro de Advertencia y Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Pancreatitis [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 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 de liberación inmediata en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta y ejercicio

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

Tabla 1: Administración Concomitante de Sitagliptina y Metformina de Liberación Inmediata a Pacientes con Diabetes Tipo 2 Inadecuadamente Controlada con Dieta y Ejercicio: Reacciones Adversas Reportadas (Independientemente de la Evaluación de Causalidad del Investigador) En $\geq 5\%$ de los Pacientes que Reciben Terapia Combinada (y más Frecuentes que en los Pacientes que Reciben Placebo) *

	Cantidad de Pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina HCl de Liberación Inmediata 500 mg o 1000 mg dos veces al día †	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl de Liberación Inmediata 500 mg o 1000 mg 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 agrupados de los pacientes que recibieron dosis más bajas y más altas de metformina.

Terapia Adyuvante de Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Metformina de Liberación Inmediata Sola

En un ensayo de 24 semanas, controlado con placebo, en el que se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día como complemento de un régimen de metformina de liberación inmediata dos veces al día, no se reportaron 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 de liberación inmediata, 1.9 %; placebo y metformina de liberación inmediata, 2.5 %).

Reacciones Adversas Gastrointestinales

Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preseleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina y metformina de liberación inmediata fueron similares a las reportadas en pacientes tratados con metformina de liberación inmediata sola. Consulte la Tabla 2.

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

	Cantidad de Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina de Liberación Inmediata en Pacientes Controlados de Manera Inadecuada con Dieta y Ejercicio				Estudio de Sitagliptina como Adyuvante en Pacientes Inadecuadamente Controlados con Metformina de Liberación Inmediata Sola	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina de Liberación Inmediata 500 mg o 1000 mg dos veces al día *	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl de liberación Inmediata 500 mg o 1000 mg dos veces al día *	Placebo y Metformina HCL de Liberación Inmediata ≥1500 mg todos los días	Sitagliptina 100 mg una vez al día y Metformina HCl de Liberación Inmediata ≥1500 mg todos los días
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)
Vómito	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 del dolor abdominal en el estudio sobre la terapia inicial.

Sitagliptina en Combinación con Metformina de Liberación Inmediata y Glimepiride

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, sobre sitagliptina 100 mg como terapia adyuvante en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina de liberación inmediata y glimepiride (sitagliptina, N = 116; placebo, N = 113), las reacciones adversas reportadas, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador, en ≥5 % de los pacientes tratados con sitagliptina y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo, fueron: hiperglucemia (Tabla 3) y cefalea (6.9 %, 2.7 %).

Sitagliptina en Combinación con Metformina de Liberación Inmediata 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 de liberación inmediata y rosiglitazona (sitagliptina, N = 181; placebo, N = 97), los eventos adversos reportados, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador hasta la semana 18 en ≥5 % de los pacientes tratados con sitagliptina, y más frecuentes 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 reportadas, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en ≥5 % de los pacientes tratados con sitagliptina, y más frecuentes 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 de Liberación Inmediata e Insulina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, sobre sitagliptina 100 mg como terapia adyuvante en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina de liberación inmediata e insulina (sitagliptina, N = 229; placebo, N = 233), el único evento adverso reportado, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en ≥5 % de los pacientes tratados con sitagliptina, y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, fue la hipoglucemia (Tabla 3).

Hipoglucemia

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

reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que el observado con placebo y metformina de liberación inmediata 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 de Liberación Inmediata Coadministrada con Glimpiride o Insulina

Adyuvante de glimepiride + Metformina de Liberación Inmediata (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina de Liberación Inmediata + Glimpiride	Placebo + Metformina de Liberación Inmediata + Glimpiride
	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 de insulina + Metformina de Liberación Inmediata (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + Metformina de Liberación Inmediata + Insulina	Placebo + Metformina de Liberación Inmediata + 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 el número total de eventos (es decir, un solo paciente pudo haber tenido varios eventos).

‡ Los eventos graves de hipoglucemia se definieron como eventos que requirieron asistencia médica, o que causaron pérdida o depresión del nivel de conciencia o convulsiones.

La incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia reportadas en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio fue de 0.6 % en los pacientes que recibieron placebo, de 0.6 % en los pacientes que recibieron sitagliptina sola, de 0.8 % en los pacientes que recibieron metformina de liberación inmediata sola, y de 1.6 % en los pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina de liberación inmediata. Entre los pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con metformina de liberación inmediata sola, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue de 1.3 % en los pacientes que recibieron sitagliptina como adyuvante, y de 2.1 % en los pacientes que recibieron placebo como adyuvante.

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

En otro estudio controlado con placebo de 30 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada con metformina para comparar el mantenimiento con sitagliptina 100 mg con el retiro de sitagliptina al iniciar la terapia con insulina basal, la tasa de eventos y la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada (medición de glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl) no difirieron entre los grupos de sitagliptina y de placebo.

Signos Vitales y Electrocardiogramas

Con la combinación de sitagliptina y metformina de liberación inmediata no se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QTc).

Pancreatitis

En un análisis de los datos agrupados de 19 ensayos clínicos doble ciego 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 reportada, 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 de Liberación Prolongada

En un ensayo clínico de 24 semanas en el que se añadió metformina de liberación prolongada o placebo a la terapia con gliburida, las reacciones adversas más frecuentes (>5 % y con más frecuencia que con el placebo) en el grupo de tratamiento combinado, fueron: hipoglucemia (13.7 % vs. 4.9 %), diarrea (12.5 % vs. 5.6 %) y náuseas (6.7 % vs. 4.2 %).

Pruebas de Laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina de liberación inmediata (7.6 %) en comparación con los 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 de factor intrínseco 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

Se han identificado otras reacciones adversas durante el uso, posterior a la aprobación, de sitagliptina con metformina, sitagliptina o metformina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por un número incierto de la población, generalmente no es posible estimar, de forma confiable, 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 grave y discapacitante; penfigoide ampoloso; 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 XR:

Tabla 4: Interacciones Farmacológicas Clínicamente Significativas con JANUMET XR

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 hiato aniónico normal. El uso concomitante de estos fármacos con JANUMET XR 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 [OCT ₂]/extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE]) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y el riesgo de acidosis láctica [<i>consulte Farmacología Clínica (12.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Considere los beneficios y los riesgos del uso concomitante con JANUMET XR.
<i>Por Ejemplo:</i>	Ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina.
Alcohol	
<i>Impacto Clínico:</i>	Se sabe que el alcohol puede potenciar el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato.
<i>Intervención:</i>	Advierta a los pacientes contra el consumo de alcohol mientras reciben tratamiento con JANUMET XR.
Secretagogos de Insulina o Insulina	
<i>Impacto Clínico:</i>	Es posible que la coadministración de JANUMET XR 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 XR, 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 XR, 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 XR 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 se

administró sitagliptina a ratas y a conejas preñadas durante la organogénesis en dosis orales de hasta 30 y 20 veces, respectivamente, la dosis clínica de 100 mg, con base en el AUC. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando metformina se administró a ratas Sprague Dawley y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta 2 y 6 veces, respectivamente, la dosis clínica de 2,000 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 estimado por antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

La diabetes insuficientemente 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 embriofetal, 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 crías 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 2,000 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 XR 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 humana [*consulte Datos*]. No hay informes de efectos adversos en los lactantes expuestos a metformina. No existe información sobre los efectos de 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 en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir JANUMET XR y cualquier efecto no deseado posible en el niño amamantado provocado por JANUMET XR 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 humana, lo que resultó en dosis al lactante de aproximadamente 0.11 % a 1 % de la dosificación ajustada al peso materno y 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 XR 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 (HbA1c 6.5-10 % para pacientes que no reciben insulina, 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 la 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 al placebo. En el estudio 1, la HbA1C inicial media fue 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 de 0.06 % en comparación a 0.23 % en los pacientes tratados con placebo (N = 95), una diferencia de -0.17 % (CI del 95 %: -0.62, 0.28). En los estudios 2 y 3, la 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 la 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 XR

En general, se debe tener precaución al seleccionar la dosis en pacientes adultos mayores, y por lo general empezar con la determinación de dosis más baja, dado que se presenta una mayor frecuencia de deterioro de la función 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 = 3,884) 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 ancianos 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 XR

La dosis del componente sitagliptina debe limitarse a 50 mg una vez al día si la eGFR cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m². JANUMET XR está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y 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 por 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 Disfunción Hepática

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

10 SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis con JANUMET XR, 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.

La 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 sitagliptina es dializable mediante diálisis peritoneal.

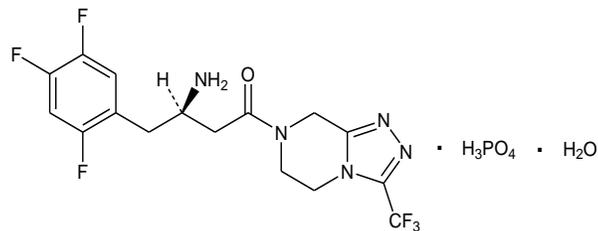
Se han dado casos de sobredosis de metformina, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se ha reportado hipoglucemia en aproximadamente 10 % de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con metformina. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente 32 % de los 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 los pacientes en los cuales se sospecha de una sobredosis de metformina.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de JANUMET XR contienen dos medicamentos antidiabéticos orales: sitagliptina y de metformina de liberación prolongada.

Sitagliptina

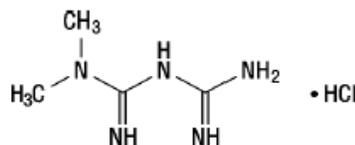
Sitagliptina es un inhibidor de activación oral de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Para fabricar el JANUMET XR se utiliza el principio activo fosfato de sitagliptina monohidratado. El fosfato de sitagliptina monohidratado se describe químicamente como fosfato de 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3- α] 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 blanquizco. 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

Metformina HCl (clorhidrato de diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimidica) es un compuesto cristalino, de color blanco a blanquizco, con fórmula molecular $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y peso molecular 165.63. Metformina HCl es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a de metformina HCl es de 12.4. El pH de una solución acuosa de metformina HCl al 1 % es de 6.68. La fórmula estructural es la siguiente:



JANUMET XR

El JANUMET XR 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 metformina HCl (JANUMET XR 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 metformina HCl (JANUMET XR 50/1000).
- 128.5 mg de monohidrato de sitagliptina, equivalentes a 100 mg de sitagliptina, y 779.86 mg de metformina equivalentes a 1000 mg de metformina HCl (JANUMET XR 100/1000).

Todas las dosis de JANUMET XR contienen los siguientes ingredientes inactivos: povidona, hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, galato de propilo, polietilenglicol y caolín. Los comprimidos de JANUMET XR de 50 mg/500 mg contienen celulosa microcristalina como ingrediente inactivo adicional. Además, la película que recubre los comprimidos de todas las dosis contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, FD&C n.º 2/laca de aluminio carmín índigo y cera de carnaúba. La película que recubre los comprimidos de JANUMET XR 50 mg/1000 mg también contiene óxido férrico amarillo como ingrediente inactivo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

JANUMET XR

Los comprimidos de JANUMET XR combinan dos medicamentos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y de metformina de liberación prolongada, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

Sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, que ejerce su acción en pacientes con diabetes tipo 2 al retrasar la inactivación de las hormonas incretinas. 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) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), 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, 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 una biguanida que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes 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 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 péptido C. El aumento de insulina con la disminución de glucagón se asoció con concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y con 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 coadministración 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, o en cualquier 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

JANUMET XR

Tras la administración de dos comprimidos de 50 mg/1000 mg de JANUMET XR una vez al día con la merienda durante 7 días en sujetos adultos sanos, el equilibrio estacionario de sitagliptina y metformina se alcanzó el día 4 y el día 5, respectivamente.

Sitagliptina

La farmacocinética de sitagliptina ha sido caracterizada de forma exhaustiva en sujetos sanos y en pacientes con diabetes de 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 terminal aparente ($t_{1/2}$) 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 tipo 2.

Absorción

JANUMET XR

Tras la administración de comprimidos de JANUMET XR una vez al día, la mediana del valor de $T_{\text{máx}}$ de sitagliptina y metformina en equilibrio estacionario es de aproximadamente 3 y 8 horas después de la dosis, respectivamente. La mediana del valor de $T_{\text{máx}}$ de sitagliptina y metformina tras la administración de un solo comprimido de JANUMET es de 3 y 3.5 horas después de la dosis, respectivamente.

Efecto de los Alimentos

Tras la administración de comprimidos de JANUMET XR con un desayuno rico en grasas, no se alteró el AUC de sitagliptina. La media de $C_{\text{máx}}$ disminuyó en 17 %, pero la mediana de $T_{\text{máx}}$ permaneció sin cambios en comparación con el estado de ayunas. Tras la administración de JANUMET XR con un desayuno rico en grasas, el AUC de metformina aumentó en 62 %, la $C_{\text{máx}}$ de metformina disminuyó en 9 %, y la mediana de $T_{\text{máx}}$ de metformina ocurrió 2 horas después, en comparación con el estado de ayunas.

Sitagliptina

Luego de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral a sujetos sanos, la 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 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 clorhidrato administrado 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 concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) aproximadamente 40 % menor, un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática 25 % menor frente al tiempo y una prolongación del tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 35 minutos después de la administración de una dosis única de 850 mg en comprimidos de metformina HCl 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 estado estable 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

No se han realizado estudios de distribución con metformina de liberación prolongada; sin embargo, el volumen de distribución aparente (VDA) de metformina tras una dosis oral única de metformina HCl de liberación inmediata en comprimidos de 850 mg fue de 654 ± 358 L en promedio. Metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas. 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 100 mg 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 es eliminado por vía renal en las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre, la semivida de eliminación es de aproximadamente 17.6 horas, lo cual sugiere que la masa de eritrocitos 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 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 con dosis únicas intravenosas en sujetos normales demuestran que metformina se excreta sin cambios con la orina y que no es metabolizada por el hígado (no se han identificado metabolitos en el ser humano), ni se excreta por vía biliar. No se han realizado estudios de metabolismo con comprimidos de metformina de liberación prolongada.

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. 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 sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de 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 sitagliptina.

Metformina

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

Poblaciones Específicas

Pacientes con Deterioro de la Función Renal

JANUMET XR

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de sitagliptina y metformina después de la administración de JANUMET XR a 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 Deterioro de la Función Hepática

JANUMET XR

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de sitagliptina y metformina tras la administración de JANUMET XR 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

Con base en 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 de edad avanzada sanos 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 en 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 XR

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 farmacológicas farmacocinéticas con JANUMET XR; no obstante, tales estudios se han realizado con los componentes individuales del JANUMET XR (sitagliptina y de metformina de liberación prolongada).

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 digoxin 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 Sitagliptina sobre Otros Fármacos

En los estudios clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, digoxin, warfarina o anticonceptivos orales (etinil estradiol y noretidrona) (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}
Digoxin	0.25 mg [‡] una vez al día durante 10 días	100 mg [‡] una vez al día durante 10 días	Digoxin	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	Warfarina S(-)	0.95	0.89
			Warfarina R(+)	0.99	0.89
Etinil estradiol y noretidrona	21 días una vez al día de 35 µg de etinil estradiol con 0.5 mg de noretidrona x 7 días, 0.75 mg x 7 días, 1.0 mg x 7 días	200 mg [‡] una vez al día durante 11 días	Etinil estradiol	0.99	0.97
			Noretidrona	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.

§ AUC_{0-24h}.

¶ AUC_{0-último}.

AUC_{0-12h}.

Efectos de otros Fármacos sobre 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 (proporción con y sin fármaco coadministrado) Sin Efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
Cyclosporine	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_{0-12h}.

Metformina

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

Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Metformina HCl*	Cociente de las Medias Geométricas (proporción con o sin metformina) Sin Efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
Cimetidine	400 mg	850 mg	Cimetidine	0.95 [‡]	1.01
Gliburida	5 mg	500 mg [§]	Gliburida	0.78 [¶]	0.63 [¶]
Furosemide	40 mg	850 mg	Furosemide	0.87 [¶]	0.69 [¶]
Nifedipine	10 mg	850 mg	Nifedipine	1.10 [‡]	1.08
Propranolol	40 mg	850 mg	Propranolol	1.01 [‡]	0.94
Ibuprofen	400 mg	850 mg	Ibuprofen	0.97 [#]	1.01 [#]

* Todas las dosis se administraron como dosis únicas, a menos que se especifique de otro modo.

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

‡ AUC_{0-24h}.

§ GLUMETZA (comprimidos de metformina HCl 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

Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Metformina HCl*	Cociente de las Medias Geométricas (proporción con y sin fármaco coadministrado) Sin Efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
Gliburida	5 mg	500 mg [‡]	Metformina [‡]	0.98 [§]	0.99 [§]
Furosemide	40 mg	850 mg	Metformina	1.09 [§]	1.22 [§]

Nifedipine	10 mg	850 mg	Metformina	1.16	1.21
Propranolol	40 mg	850 mg	Metformina	0.90	0.94
Ibuprofen	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)]					
Cimetidine	400 mg	850 mg	Metformina	1.40	1.61
Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden provocar acidosis metabólica [consulte Advertencias y Precauciones (5.1) e Interacciones Farmacológicas (7)].					
Topiramato	100 mg ^{††}	500 mg ^{††}	Metformina	1.25 ^{††}	1.17

* Todas las dosis se administraron como dosis únicas, 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 metformina HCl de liberación prolongada) 500 mg

§ Cociente de medias aritméticas.

†† Topiramato 100 mg en equilibrio estacionario cada 12 horas + metformina 500 mg cada 12 horas. AUC = AUC_{0-12h}

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

JANUMET XR

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET XR 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 carcinogénesis 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 carcinogénesis 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. La 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 100 mg/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 han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas Sprague Dawley con dosis de 150, 300 y 450 mg/kg/día en los machos, y de 150, 450, 900 y 1200 mg/kg/día en las hembras. En los machos, estas dosis equivalen aproximadamente a 2, 4 y 8 veces la dosis diaria humana máxima recomendada de 2000 mg, y en las hembras equivalen a 3, 7, 12 y 16 veces dicha dosis, con base en las comparaciones del área superficial del cuerpo. No se encontraron evidencias de carcinogenicidad con metformina en las ratas de uno u otro sexo. También se realizó un estudio de carcinogenicidad en ratones transgénicos Tg.AC con dosis de hasta 2000 mg aplicadas por vía dérmica. No se observaron evidencias de carcinogenicidad en los ratones de uno u otro sexo.

Las evaluaciones de genotoxicidad en la prueba de Ames, en la prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón), en la prueba de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos) y en las pruebas de micronúcleos de ratón *in vivo* dieron resultados negativos. La fertilidad de las ratas macho o hembra no se vio afectada por metformina cuando esta se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que

equivalen aproximadamente a 3 veces la dosis humana máxima diaria recomendada con base en las comparaciones del área superficial del cuerpo.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La coadministración de sitagliptina y metformina de liberación inmediata se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con dieta y ejercicio, y en combinación con otros medicamentos antidiabéticos.

No se han realizado estudios de seguridad ni eficacia clínica con JANUMET XR para caracterizar sus efectos sobre la reducción de la hemoglobina A1c (A1C). La bioequivalencia de los comprimidos de JANUMET XR con los comprimidos coadministrados de sitagliptina y metformina de liberación prolongada está demostrada en comprimidos de todas las concentraciones [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].

Metformina de Liberación Prolongada Comparada con Metformina de Liberación Inmediata en Pacientes con Diabetes Tipo 2

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, de determinación de dosis, de grupos paralelos, las dosis de 1500 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día, de 1500 mg de metformina HCl de liberación prolongada al día en dosis divididas (500 mg a la mañana y 1000 mg a la noche) y de 2000 mg de metformina HCl de liberación prolongada una vez al día se compararon con dosis de 1500 mg por día de metformina HCl de liberación inmediata en dosis divididas (500 mg a la mañana y 1000 mg a la noche). En este ensayo se inscribieron pacientes (n = 338) con diagnóstico reciente de diabetes, pacientes tratados solamente con dieta y ejercicio, pacientes tratados con un solo medicamento antidiabético (sulfonilureas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas o meglitinidas) y pacientes (n = 368) que recibían metformina HCl en dosis de hasta 1500 mg/día, más una sulfonilurea en una dosis igual o inferior a la mitad de la dosis máxima. Los pacientes que se inscribieron en la monoterapia o en la terapia antidiabética combinada se sometieron a un período de reposo farmacológico de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir metformina HCl de liberación prolongada comenzaron el ajuste de dosis a partir de 1000 mg/día, hasta alcanzar la dosis de tratamiento asignada, en un período de 3 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir metformina HCl de liberación inmediata comenzaron con una dosis de 500 mg dos veces al día durante 1 semana, seguida de 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena durante la segunda semana. Al período de tratamiento de 3 semanas le siguió un período adicional de 21 semanas con la dosis aleatorizada. En el caso de la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas, cada uno de los regímenes de metformina de liberación prolongada tuvo al menos la misma eficacia que metformina de liberación inmediata. Además, la administración de metformina de liberación prolongada una vez al día tuvo la misma eficacia que la administración de la formulación de metformina de liberación inmediata dos veces al día.

Administración Concomitante de Sitagliptina y Metformina de Liberación Inmediata en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Inadecuadamente Controlada 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 aleatorizado de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la coadministración de sitagliptina y metformina de liberación inmediata. 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 (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 (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 números aproximadamente iguales de pacientes para recibir placebo, 100 mg de sitagliptina una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformina HCl de liberación inmediata dos veces al día o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina HCl de liberación inmediata 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 de liberación inmediata causó mejoras significativas en A1C, glucosa plasmática en ayunas (FPG) y glucosa 2 horas después de los alimentos (PPG) en

comparación con el placebo, con metformina de liberación inmediata sola y con sitagliptina sola (Tabla 9, Figura 1). En el caso de los pacientes que no estaban en tratamiento con un agente antihiper glucémico en el momento de ingresar en el estudio, las reducciones medias de la A1C respecto del valor inicial fueron: sitagliptina 100 mg una vez al día, -1.1 %; metformina HCl de liberación inmediata 500 mg dos veces al día, -1.1 %; metformina HCl de liberación inmediata 1000 mg dos veces al día, -1.2 %; sitagliptina 50 mg dos veces al día con metformina HCl de liberación inmediata 500 mg dos veces al día, -1.6 %; sitagliptina 50 mg dos veces al día con metformina HCl de liberación inmediata 1000 mg dos veces al día, -1.9 %; y en los pacientes que recibieron placebo, -0.2 %. Por lo general, los efectos en los lípidos fueron neutrales. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina de liberación inmediata 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 de Liberación Inmediata, Sean Solas o Combinadas, en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio*

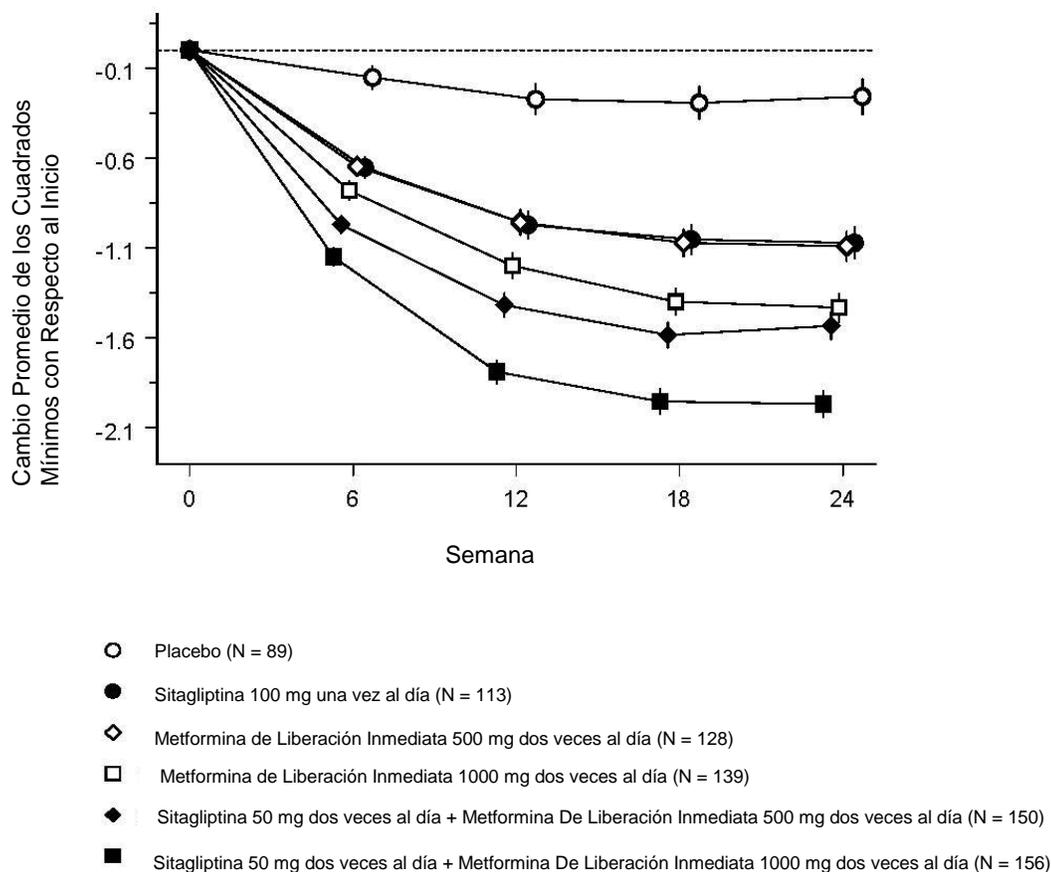
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez al día	Metformina HCl de Liberación Inmediata 500 mg dos veces al día	Metformina HCl de Liberación Inmediata 1000 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl de Liberación Inmediata 500 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl de Liberación Inmediata 1000 mg dos veces al día
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 (promedio ajustado†)	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado†) (IC de 95 %)		-0.8‡ (-1.1, -0.6)	-1.0‡ (-1.2, -0.8)	-1.3‡ (-1.5, -1.1)	-1.6‡ (-1.8, -1.3)	-2.1‡ (-2.3, -1.8)
Pacientes (%) que alcanzaron 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 (promedio ajustado†)	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado†) (IC de 95 %)		-23‡ (-33, -14)	-33‡ (-43, -24)	-35‡ (-45, -26)	-53‡ (-62, -43)	-70‡ (-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 (promedio ajustado†)	0	-52	-53	-78	-93	-117
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado†) (IC de 95 %)		-52‡ (-67, -37)	-54‡ (-69, -39)	-78‡ (-93, -63)	-93‡ (-107, -78)	-117‡ (-131, -102)

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

† Promedios de mínimos cuadrados ajustados 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 la A1C (%) durante 24 Semanas con Sitagliptina y Metformina de Liberación Inmediata, Sean Solas y en Combinación, en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Dieta y Ejercicio*



* Población de pacientes que finalizaron el estudio: promedios de mínimos cuadrados ajustados por terapia antihiper glucémica anterior y por 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 de Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Metformina de Liberación Inmediata Sola

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 sitagliptina en combinación con metformina de liberación inmediata. Los pacientes que ya estaban en tratamiento con metformina HCl de liberación inmediata (N = 431) en dosis mínimas de 1500 mg por día, fueron aleatorizados luego de completar un período de preinclusión ciego de 2 semanas con placebo. Los pacientes que estaban en tratamiento con metformina de liberación inmediata y otro agente antihiper glucémico (N = 229) y los pacientes que no tomaban ningún agente antihiper glucémico (sin terapia durante un mínimo de 8 semanas, N = 41) fueron aleatorizados después de un período de preinclusión de aproximadamente 10 semanas con metformina HCl de liberación inmediata (en 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 pioglitazone.

En combinación con metformina de liberación inmediata, sitagliptina causó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG en 2 horas, en comparación con el placebo con metformina de liberación inmediata

(Tabla 10). La terapia de rescate glucémico se utilizó en 5 % de los pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina y en 14 % de los pacientes tratados con placebo. Se observó una disminución similar del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

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

	Sitagliptina 100 mg una vez al día + Metformina de Liberación Inmediata	Placebo + Metformina de Liberación Inmediata
A1C (%)	N = 453	N = 224
Valor inicial (promedio)	8.0	8.0
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.7	-0.0
Diferencia con respecto al placebo + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 95 %)	-0.7 [‡] (-0.8, -0.5)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	213 (47 %)	41 (18 %)
FPG (mg/dl)	N = 454	N = 226
Valor inicial (promedio)	170	174
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-17	9
Diferencia con respecto al placebo + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 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 (promedio ajustado [†])	-62	-11
Diferencia con respecto al placebo + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 95 %)	-51 [‡] (-61, -41)	

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

[†] 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 de Liberación Inmediata y Glimepiride

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina en combinación con glimepiride, con o sin metformina de liberación inmediata. Los pacientes ingresaron en un período de tratamiento de preinclusión con glimepiride (≥ 4 mg por día) sola, o con glimepiride en combinación con metformina HCl de liberación inmediata (≥ 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 pioglitazone.

Los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina de liberación inmediata y glimepiride tuvieron mejoras significativas en A1C y en FPG en comparación con los que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata y glimepiride (Tabla 11), con reducciones medias con respecto al valor inicial en comparado 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, 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 de Sitagliptina en Combinación con Metformina de Liberación Inmediata y Glimepiride en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas)*

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

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

[†] Promedios de mínimos cuadrados ajustados por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y 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 de Liberación Inmediata y Rosiglitazona

Un total de 278 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado de 54 semanas, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina en combinación con metformina de liberación inmediata y rosiglitazona. Los pacientes en terapia doble con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl de liberación inmediata y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona, o con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl de liberación inmediata y ≥ 30 mg/día de pioglitazone (que cambiaron a ≥ 4 mg/día de rosiglitazona) ingresaron en un período de preinclusión de 6 semanas con dosis estable. Los pacientes tratados con otra terapia doble cambiaron a ≥ 1500 mg/día de metformina HCl de liberación inmediata y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona en un período de ajuste de dosis y preinclusión con estabilización de hasta 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 glipizide (u otra sulfonilurea). El punto cronológico principal para la evaluación de los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con metformina de liberación inmediata y rosiglitazona, sitagliptina mejoró significativamente los valores de A1C, FPG y PPG en 2 horas en comparación con el placebo en combinación con metformina de liberación inmediata y 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 sitagliptina y el placebo en cambio de peso corporal.

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

	Semana 18	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina de Liberación Inmediata + Rosiglitazona	Placebo + Metformina de Liberación Inmediata + Rosiglitazona
A1C (%)	N = 176	N = 93
Valor inicial (promedio)	8.8	8.7
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-1.0	-0.4
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 95 %)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C	39 (22 %)	9 (10 %)
FPG (mg/dl)	N = 179	N = 94
Valor inicial (promedio)	181	182
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-30	-11
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 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 (promedio ajustado [†])	-59	-21
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina de liberación inmediata (promedio ajustado [†]) (IC de 95 %)	-39 [‡] (-51, -26)	

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

[†] Promedios de mínimos cuadrados ajustados 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 de Liberación Inmediata 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 75 % de los pacientes también tomaban metformina de liberación inmediata. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión ciego, de 2 semanas, con insulina de acción prolongada o de acción intermedia, premezclada, con o sin metformina HCl de liberación inmediata (≥ 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 de 7.5 % a 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 recibían metformina de liberación inmediata, la mediana de la dosis diaria de insulina (premezclada, de acción intermedia o prolongada) al inicio era de 40 unidades en los

pacientes tratados con sitagliptina, y de 42 unidades en los 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 de liberación inmediata e insulina tuvieron mejoras significativas en A1C, FPG y PPG en 2 horas, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata e insulina (Tabla 13). El cambio promedio ajustado del peso corporal con respecto al valor inicial fue de -0.3 kg en los pacientes que recibieron sitagliptina con metformina de liberación inmediata e insulina, y de -0.2 kg en los pacientes que recibieron placebo con metformina de liberación inmediata 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 de Sitagliptina como Terapia Combinada Adyuvante con Metformina de Liberación Inmediata e Insulina en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas)*

	Sitagliptina 100 mg + Metformina de Liberación Inmediata + Insulina	Placebo + Metformina de Liberación Inmediata + Insulina
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 (promedio ajustado [†]) (IC de 95 %)	-0.5 [§] (-0.7, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	32 (14 %)	12 (5 %)
FPG (mg/dl)	N = 225	N = 229
Valor inicial (promedio)	173	176
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-22	-4
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (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 (promedio ajustado [†])	-39	1
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (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 la 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 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 (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 de la A1C fue mayor en el grupo de sitagliptina que en el grupo de placebo (Tabla 14). Al final del ensayo, 27.3 % de los pacientes del grupo de sitagliptina y 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
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 (promedio ajustado)*	-1.9	-1.4
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado) (IC de 95 %)*	-0.4 (-0.6, -0.3) [‡]	
Pacientes (%) con 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 (promedio ajustado)*	-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 Glipizide en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Controlada Inadecuadamente con Metformina de Liberación Inmediata

La eficacia de sitagliptina se evaluó en un ensayo de no inferioridad de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizide, en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes que no estaban en tratamiento o que recibían otros agentes antihiper glucémicos iniciaron un período de tratamiento de preinclusión, de hasta 12 semanas de duración, con monoterapia de metformina HCl de liberación inmediata (dosis de ≥ 1500 mg al día), que incluyó reposo farmacológico de todos los medicamentos, salvo metformina de liberación inmediata, 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 glipizide durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizide 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 glipizide debía mantenerse constante, salvo por alguna reducción para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizide después del período de ajuste de la dosis fue de 10 mg.

Tras 52 semanas, sitagliptina y la glipizide 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

glipizide podría limitarse a pacientes con valores iniciales de A1C comparables a los de quienes participaron en el estudio (más de 70 % de los pacientes tenían A1C inicial de <8 % y más de 90 % tenían A1C de <9 %).

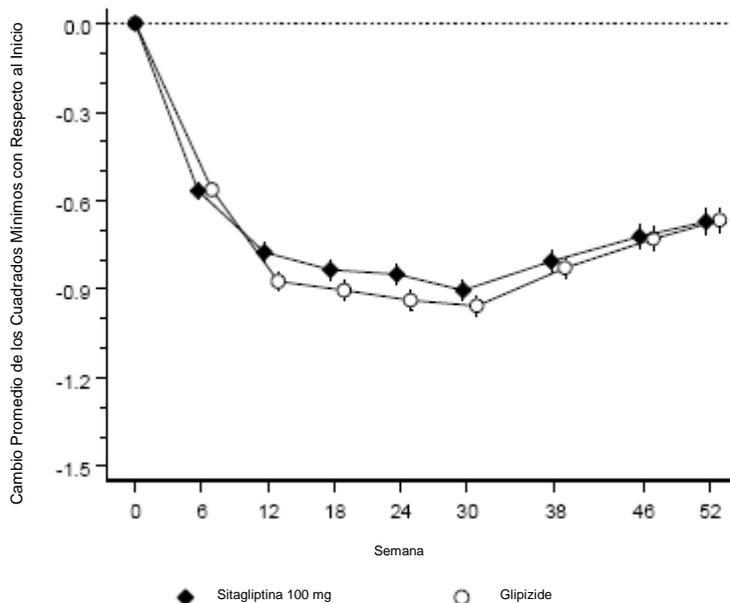
Tabla 15: Parámetros Glucémicos en un Estudio de 52 Semanas para Comparar Sitagliptina con la Glipizide como Terapia Adyuvante en Pacientes Inadecuadamente Controlados con Metformina de Liberación Inmediata (Población con Intención de Tratar) *

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

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

† Promedios de mínimos cuadrados ajustados por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y valor de A1C inicial.

Figura 2: Cambio Promedio Respecto del Valor Inicial de A1C (%) durante 52 Semanas en un Estudio que Compara Sitagliptina con la Glipizide como Terapia Adyuvante, en Pacientes Inadecuadamente Controlados con Metformina de Liberación Inmediata (Población Según el Protocolo) *



*La población por protocolo (media de A1C inicial 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 glipizide (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 glipizide (-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
Sitagliptina 50 mg y metformina HCl de liberación prolongada 500 mg	Comprimidos recubiertos de color azul celeste, biconvexos, ovalados y con "78" grabado en una cara.	Fascos de dosis individual de 60	NDC 0006-0078-61
		Fascos de dosis individual de 180	NDC 0006-0078-62
		Fascos a granel de 1000	NDC 0006-0078-82
Sitagliptina 50 mg y metformina HCl de liberación prolongada 1000 mg	Comprimidos recubiertos de color verde claro, biconvexos, ovalados y con "80" grabado en una cara	Fascos de dosis individual de 60	NDC 0006-0080-61
		Fascos de dosis individual de 180	NDC 0006-0080-62
		Fascos a granel de 1000	NDC 0006-0080-82
Sitagliptina 100 mg y metformina HCl de liberación prolongada 1000 mg	Comprimidos recubiertos de color azul, biconvexos, ovalados y con "81" grabado en una cara.	Fascos de dosis individual de 30	NDC 0006-0081-31
		Fascos de dosis individual de 90	NDC 0006-0081-54
		Fascos a granel de 1000	NDC 0006-0081-82

Almacenar a una temperatura de entre 20 a 25 °C (entre 68 a 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 a 30 °C (entre 59 a 86 °F). [Consulte Temperatura Ambiente Controlada según la USP (Farmacopea de los EE. UU.)]. Almacenar en un lugar seco con la tapa bien cerrada. Al subdividir el envase, entregar en un envase resistente a la humedad, herméticamente cerrado, aprobado por la 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 XR 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 XR. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico que están tomando JANUMET XR 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 XR posterior a la comercialización. Se debe informar 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. Indique a los pacientes que suspendan de inmediato el JANUMET XR y se comuniquen con su médico si experimentan dolor abdominal intenso y persistente [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].

Insuficiencia Cardíaca

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con JANUMET XR, 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 experimentan 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 XR [*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 XR 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 XR. 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 XR y consultar a un médico de inmediato.

Artralgia Inhabilitante y Grave

Informe a los pacientes que puede producirse un dolor articular inhabilitante 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 Ampoloso

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

Instrucciones de Administración

Informe a los pacientes que los comprimidos se deben tragar enteros, sin partirlos, triturarlos o masticarlos jamás.

Comprimidos Incompletamente Disueltos en las Heces

Informe a los pacientes que podrían eliminar con las heces algunos comprimidos de JANUMET XR no disueltos por completo. Dígalos que si ven comprimidos en las heces en varias ocasiones, deben informar al proveedor de atención médica. Evalúe la idoneidad del control glucémico si un paciente informa haber observado varias veces comprimidos en las heces.

Mujeres en Edad Reproductiva

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

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

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

Copyright © 2012-2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU., y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk0431a-xrt-2207r020
US-JXR-00109