

INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

JANUMET®

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de JANUMET 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 59,30 mg; Polivinilpirrolidona, 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY II Rosa (85F94203), 17,23 mg.

Cada comprimido recubierto de JANUMET 50/850 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY II Rosa (85F94182), 27,93 mg.

Cada comprimido recubierto de JANUMET 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg.** Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY II Rojo (85F15464), 32,50 mg.

(Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

Según Código ATC se clasifica como A10BD07 – Combinación de drogas-hipoglucemiantes orales utilizadas en el tratamiento de la diabetes.

INDICACIONES

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2:

JANUMET está indicado como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes.

JANUMET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

JANUMET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y una sulfonilurea.

JANUMET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPAR γ (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPAR γ .

JANUMET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

JANUMET es la combinación de dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

Mecanismo de acción

La sitagliptina fosfato es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretina activas conocidas, el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 que, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas DPP-8 o DPP-9 estrechamente relacionadas. Sitagliptina difiere en cuanto a su estructura química y acción farmacológica respecto a los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

Eficacia clínica y seguridad

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico tanto cuando se usó en monoterapia como en tratamiento de combinación.

En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y la glucosa en ayunas y posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejorías en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- β (Valoración del modelo de homeostasia β , *Homeostasis Model Assessment*- β), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

En un ensayo clínico de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, la sitagliptina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este ensayo, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y con una sulfonilurea

Se diseñó un ensayo de 24 semanas de duración, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de sitagliptina (100 mg una vez al día) con glimepirida (en monoterapia o en combinación con metformina). La adición de sitagliptina al tratamiento combinado de glimepirida y metformina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento del peso corporal moderado (+ 1,1 kg) en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y un agonista PPAR γ

Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejorías

significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de los pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con sitagliptina como con placebo.

Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina e insulina

Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la insulina (a dosis estable al menos durante 10 semanas) con o sin metformina (al menos 1.500 mg). La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina pre-mezclada fue de 70,9 U/día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44,3 U/día. Los datos del 73% de pacientes que también tomaron metformina se muestran en la Tabla 1. La adición de sitagliptina proporcionó mejoras significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo.

Tabla 1: Resultados en HbA_{1c} en los estudios controlados con placebo de terapia de combinación de sitagliptina y metformina*

Estudio	Valor basal medio de HbA _{1c} (%)	Variación media respecto al HbA _{1c} basal (%)	Variación media corregida con placebo en la HbA _{1c} (%) (IC del 95 %)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido (N=453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†, ‡} (-0,8; -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida a la terapia combinada de glimepirida + metformina (N=115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†, ‡} (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina (N=152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†, ‡} (-1,0; -0,5)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina + metformina (N=223)	8,7	0,7 [§]	-0,5 ^{§, ‡} (-0,7; -0,4)
Tratamiento inicial (dos veces al día) : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†, ‡} (-1,8; -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) : 50 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†, ‡} (-2,3; -1,8)

* Población que incluye todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar (ITT)).

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

‡ p< 0,001 en comparación con placebo o placebo + terapia combinada.

¶ HbA_{1c} (%) en la semana 24.

¶¶ HbA_{1c} (%) en la semana 26.

§ Media de mínimos cuadrados ajustada por el uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal

En un ensayo de 52 semanas, comparando la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes cuya glucemia no se controlara adecuadamente con el tratamiento de metformina en monoterapia, los efectos de la sitagliptina fueron similares a la glipizida en la reducción de la HbA_{1c} (valoración media -0,7 % respecto al valor basal en la semana 52, con una HbA_{1c} basal de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis media de glipizida empleada en el grupo comparador fue de 10 mg al día y aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida ≤ 5 mg/día durante todo el ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que los que lo hicieron en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal respecto al valor basal (-1,5 kg) en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (+ 1,1 kg). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %).

Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. Entre los pacientes que tomaban metformina, la HbA_{1c} basal fue de 8,70 % y la dosis de insulina basal fue de 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. Entre los pacientes que tomaban metformina, en la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 UI/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 UI/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA_{1c} en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue de -1,35 % en comparación con el - 0,90 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de - 0,45 % [IC del 95 %: - 0,62; - 0,29]. La incidencia de hipoglucemia fue de 24,9 % en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y de 37,8 % en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina. La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9,1 vs 19,8 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica.
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

Eficacia clínica y seguridad

En humanos, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos con independencia de su acción sobre la glucemia. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos.

En el ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola demostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-años) frente a la dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-años), $p = 0,0023$ y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-años), $p = 0,0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina, 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-años, $p = 0,017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina, 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años frente a dieta sola, 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-años ($p = 0,011$) y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina, 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-años ($p = 0,021$)
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina, 11 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 18 acontecimientos/1.000 pacientes-años, ($p = 0,01$).

El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA_{1c} de $\geq 6,5$ a $8,0$ % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) o placebo (7339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m². La población del estudio incluyó 2004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).

En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA_{1c} entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0,29 % (0,01); IC del 95 % (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadida al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de P †
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7.332		7.339			
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardiaca ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento})$.

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Propiedades farmacocinéticas

JANUMET

Los resultados del estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos en combinación de JANUMET (sitagliptina/ metformina clorhidrato) son bioequivalentes a la co-administración de las dosis correspondientes de fosfato de sitagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de JANUMET.

Sitagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a pacientes sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de $T_{m\acute{a}x}$) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M h}$, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{24\text{hs}}$ (la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó más que lo proporcional a la dosis y la $C_{24\text{hs}}$ aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

Distribución

La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Metabolismo

La sitagliptina es primordialmente eliminada sin cambios en la orina, y su paso metabólico es menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina, se excreta sin cambios por orina.

Luego de una dosis oral de [^{14}C] sitagliptina, se excretó aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en trazas seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de

sitagliptina. Los estudios *in vitro* mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del CYP2C8.

Los datos *in vitro* demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación

Luego de la administración oral de una dosis de [¹⁴C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente ($t_{1/2}$) luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la glucoproteína P, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 (CI₅₀ = 160 µM) o la glucoproteína P (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

Características en pacientes

La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Insuficiencia renal

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada de acuerdo con el aclaramiento de creatinina como leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal leve no tuvieron un aumento clínicamente significativo de la concentración plasmática de sitagliptina en comparación con los pacientes control sanos normales. Se observó un aumento de aproximadamente el doble en el AUC plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada y un aumento de aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con ERT en hemodiálisis, en comparación con los pacientes control normales.

sanos. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación ≤ 9 en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación > 9 en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los pacientes ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos.

Otras características de los pacientes

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, el $t_{m\acute{a}x}$ es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones de ayuno es de aproximadamente 50-60 % en pacientes sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. La importancia clínica de estas disminuciones se desconoce.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El volumen de distribución (Vd) medio varió entre 63 y 276 litros.

Metabolismo

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con JANUMET.

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o

postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínico. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los apareamientos y durante los mismos.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

Metformina

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con JANUMET debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, JANUMET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea.

La dosis de JANUMET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando JANUMET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y precauciones).

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ :

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando JANUMET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver Advertencias y precauciones).

Para las diferentes dosis de metformina, JANUMET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] \geq 60 ml/min). No debe usarse JANUMET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina $<$ 60 ml/min) (Ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

No debe usarse JANUMET en pacientes con insuficiencia hepática (Ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, JANUMET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (Ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JANUMET en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

JANUMET debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

CONTRAINDICACIONES

JANUMET está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes;
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético;
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (Ver Advertencias y precauciones);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - Deshidratación,
 - Infección grave,
 - Shock,
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (Ver Advertencias y precauciones);
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - Infarto de miocardio reciente,
 - Shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

JANUMET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante y/o muerte. Si se sospecha de pancreatitis, JANUMET y otros medicamentos potencialmente sospechosos deberían discontinuarse; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con JANUMET. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento rápido), que puede producirse debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina se han producido fundamentalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis diabética puede y debe reducirse valorando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier problema asociado a hipoxia.

Diagnóstico

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático por encima de 5 mmol/l y aumento del hiato aniónico y el cociente lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento y debe hospitalizarse al paciente inmediatamente (Ver Sobredosificación).

Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan fundamentalmente por el riñón. La acidosis láctica relacionada con la metformina aumenta con el grado de deterioro de la función renal y por tanto, deben determinarse periódicamente las concentraciones de creatinina sérica.

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad o por encima de él y en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse precaución especial en situaciones en las que la función renal podría deteriorarse, por ejemplo, al iniciar el tratamiento antihipertensivo o diurético o cuando se comienza tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben JANUMET en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUMET, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (Ver Reacciones adversas).

Penfigoide ampolloso

Ha habido reportes post-comercialización de penfigoide ampolloso en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4 incluyendo sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, discontinuar JANUMET.

Cirugía

Como JANUMET contiene metformina clorhidrato, el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. Por lo general, no se debe reanudar el tratamiento antes de que hayan pasado 48 horas desde la cirugía y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal.

Administración de contrastes yodados

Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de yodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina. Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de JANUMET se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con JANUMET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, el tratamiento debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces por día) y metformina (1.000 mg dos veces por día) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones de farmacocinética con JANUMET con otros medicamentos. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales, es decir con sitagliptina y metformina por separado.

Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de JANUMET (Ver Advertencias y precauciones). Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol (Ver Contraindicaciones).

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con la metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a la metformina (AUC) en un 50 % y la $C_{máx}$ en un 81 %. Por tanto, cuando se administren conjuntamente medicamentos catiónicos que se eliminen por secreción tubular renal deben considerarse la realización de una monitorización estrecha del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, con la consecuente acumulación de metformina y riesgo de padecer acidosis láctica. Por tanto, el tratamiento se debe suspender antes de la prueba o en el momento de realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la misma y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal (Ver Advertencias y precauciones).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la Sitagliptina

Los datos *in vitro* y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón,

es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se deberían esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En estudios clínicos, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y o anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción con dosis altas de sitagliptina (Ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (Ver Datos preclínicos sobre seguridad).

No debe utilizarse JANUMET durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento se debe interrumpir y cambiar a la paciente lo antes posible a un tratamiento con insulina.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de este medicamento. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. La metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, JANUMET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan (Ver Contraindicaciones).

Fertilidad

Los datos en animales no sugieren un efecto del tratamiento con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de JANUMET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa JANUMET en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de JANUMET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de JANUMET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver Propiedades Farmacocinéticas). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

Sitagliptina y metformina

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 3). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Somnolencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Frecuente
Flatulencia	Frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Dolor abdominal superior	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente
Pancreatitis aguda ^{*,†,‡}	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito [*]	Poco frecuente
Angioedema ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Urticaria ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida

Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Penfigoide bulloso *	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia *	Frecuencia no conocida
Mialgia *	Frecuencia no conocida
Dolor en las extremidades*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada *	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda *	Frecuencia no conocida

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† Ver sección Advertencias y Precauciones

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas relacionadas con el fármaco fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más

frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y 7339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no fueron considerados clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples Fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodiálisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247- 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

JANUMET 50/500 mg se presentan en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

JANUMET 50/850 mg se presenta en envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

JANUMET 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.225

Fabricado por: **Patheon Puerto Rico, Inc.**, State Road 670 Km. 2.7, Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),

Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.**, 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T. Q.F.: Carolina Harley. Janumet 50/500 mg: Reg.

MSP N° 44.210, Janumet 50/850 mg: Reg. MSP N° 44.268, Janumet 50/1000 mg: Reg. MSP N° 44.211.

Venta bajo receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.**, Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko,

Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. Autorizada por el MSPyBS. Janumet 50/500 mg: Reg. San. N° 20408-01-EF, Janumet

50/850 mg: Reg. San. N° 20409-01-EF, Janumet 50/1000 mg: Reg. San. N° 20410-01-EF.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Tel: 204-800.

Última Revisión ANMAT: Dic/2017

0431A-ARG-2016-013004

EMA/H/C/0861/WS/1130/G – Jun2017