

CIRCULAR DEL PRODUCTO

JANUMET®

(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina)

Comprimidos Recubiertos

I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUMET¹ (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) combina dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos complementarios de acción para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

Fosfato de sitagliptina

El fosfato de sitagliptina es un inhibidor altamente selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de agentes que actúan como reforzadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando los niveles de glucosa en sangre son normales o elevados, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina por las células beta del páncreas. El GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas, llevando a una reducción de la producción de glucosa en el hígado. Este mecanismo es diferente al de las sulfonilureas; las sulfonilureas causan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo cual puede llevar a una hipoglucemia inducida por sulfonilureas, en pacientes con diabetes tipo 2 y en individuos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas, DPP-8 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas, o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos farmacológicos de acción son diferentes a los de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización de la glucosa periférica. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce

¹ Marca registrada © 2017 de Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.
Reservados todos los derechos

hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 o en personas normales, excepto en circunstancias especiales (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*), y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece invariable, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina en plasma durante todo el día pueden disminuir realmente.

II. INDICACIONES

JANUMET está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia cuando la dieta y el ejercicio no proporcionan un control glucémico adecuado.

JANUMET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

JANUMET está indicado como parte del tratamiento combinado triple con una sulfonilurea como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente con alguno de dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

JANUMET está indicado como parte del tratamiento combinado triple con un agonista del PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinediona) como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de dos de los tres medicamentos: metformina, sitagliptina o un agonista del PPAR γ .

JANUMET está indicado en pacientes con diabetes tipo 2 como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en combinación con insulina.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General:

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con JANUMET se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

En general, JANUMET se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos ADVERSOS gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

Recomendaciones para la Dosificación:

La dosis inicial de JANUMET se debe basar en el régimen actual del paciente.

JANUMET se debe administrar dos veces al día con las comidas. Las siguientes concentraciones están disponibles:

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina
50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Como tratamiento inicial:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuya hiperglucemia no está adecuadamente controlada con solo dieta y ejercicio, la dosis inicial recomendada de JANUMET es 50 mg de sitagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. Los pacientes con un control glucémico inadecuado con esta dosis, pueden ser titulados gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina, hasta la dosis máxima recomendada de 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben tratamiento sólo con metformina, la dosis usual de inicio de JANUMET debe ser igual a una dosis diaria total de 100 mg (50 mg dos veces al día) de sitagliptina más la dosis de metformina que ya se está tomando.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:

En el caso de pacientes inadecuadamente controlados que siguen tratamiento con sitagliptina sola, la dosis inicial recomendada de JANUMET es de 50 mg de sitagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. La dosis de metformina puede ser titulada como sea necesario para alcanzar el control glucémico. Para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina se debe considerar un aumento gradual de la dosis. La dosis se puede ajustar hasta 50 mg de sitagliptina and 1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a deterioro renal no se deben cambiar a JANUMET (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes controlados inadecuadamente con tratamiento dual combinado con cualquiera de dos de los tres agentes antihiper glucémicos siguientes: sitagliptina, metformina o una sulfonilurea:

La dosis usual de inicio de JANUMET debe proporcionar 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg dosis total diaria). Para determinar la dosis del componente de la metformina, el nivel del control glucémico del paciente y la dosis actual (si tiene) de metformina debe ser considerado. Debe considerarse un aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Pacientes que actualmente tengan o vayan a iniciar tratamiento con una sulfonilurea deben requerir dosis bajas de sulfonilurea para reducir el riesgo de una hipoglucemia inducida por una sulfonilurea (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**).

Para pacientes inadecuadamente controlados con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos; sitagliptina, metformina o un agonista del PPARγ (por ejemplo, tiazolidinediona):

La dosis inicial usual de JANUMET debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina (50 mg dos veces al día). Para determinar la dosis inicial del componente metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales asociados a metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente.

Para pacientes inadecuadamente controlados con la combinación de tratamiento dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos; sitagliptina, metformina o insulina:

La dosis inicial usual de JANUMET debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina (50 mg dos veces al día). Para determinar la dosis inicial del componente metformina se debe considerar el nivel de control glucémico del paciente y la dosis actual (si la hay) de metformina. Para reducir los efectos gastrointestinales asociados a metformina se debe considerar ajustar la dosis gradualmente. Los pacientes con insulina o que la están iniciando pueden requerir dosis menores de ésta para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**).

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de JANUMET en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucémicos orales y que se han cambiado a JANUMET. Cualquier modificación en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para uso en deterioro renal:

Evalúe la función renal antes de iniciar JANUMET y periódicamente luego de haber iniciado la terapia.

JANUMET está contraindicado en pacientes con una frecuencia de filtración glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m².

JANUMET

JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² y < 45 mL/min/1.73 m² porque estos pacientes requieren una dosis menor de sitagliptina de la que está disponible en la combinación fija del producto de JANUMET.

Suspensión para procedimientos de imagenología de contraste yodado

Suspenda JANUMET en el momento de, o antes de, un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con una eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1.73 m²; en pacientes con una historia de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará un contraste yodado intra-arterial. Reevalúe la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen, reinicie JANUMET si la función renal es aceptable (ver **PRECAUCIONES**).

IV. CONTRAINDICACIONES

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

JANUMET (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina*) está contraindicado en pacientes con:

1. Deterioro Renal Severo (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) (ver **PRECAUCIONES**, Clorhidrato de metformina, Deterioro Renal).
2. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS** *sitagliptina fosfato*, Reacciones de Hipersensibilidad y **EFFECTOS ADVERSOS**, Experiencia postcomercialización).
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.

JANUMET debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste yodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**; *Clorhidrato de metformina*).

V. PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS

JANUMET no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no-fatal (ver **EFFECTOS ADVERSOS**), en pacientes tomando sitagliptina. Los pacientes deben estar informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. La resolución de la pancreatitis se ha observado una vez discontinuada la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, JANUMET y cualquier otro producto medicinal sospechoso debe suspenderse.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. JANUMET está contraindicado en deterioro renal severo, pacientes con una eGFR < 30 mL/min/1.73 m² (ver **DOSIS Y ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**, Clorhidrato de metformina, acidosis láctica).

Antes del inicio del tratamiento con JANUMET, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de JANUMET si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: Como es típico con otros medicamentos antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina y metformina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS ADVERSOS**). Por ello, para reducir el riesgo de

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

hipoglucemia inducida por sulfonilureas o por insulina, se debe considerar una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Fosfato de sitagliptina

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: En los estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia o como parte del tratamiento combinado con medicamentos que se sabe causan hipoglucemia (es decir, metformina o agonistas PPAR γ (tiazolidinedionas)), la proporción de hipoglucemia reportada con sitagliptina fue similar a la observada en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros medicamentos antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando se usa sitagliptina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS ADVERSOS**). Por ello, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilureas o por insulina, se debe considerar una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de Hipersensibilidad: Durante la postcomercialización se han reportado casos serios de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones ocurrió durante los primeros 3 meses luego de iniciar el tratamiento con sitagliptina, incluyendo algunos reportes que aparecieron luego de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe descontinuar el uso de JANUMET, se deben evaluar otras causas potenciales del evento y establecer un tratamiento alternativo para la diabetes (ver **CONTRAINDICACIONES** y **EFFECTOS ADVERSOS**, *Experiencias postcomercialización*).

Penfigoide ampuloso: Casos de penfigoide ampuloso ocurridos postcomercialización, que requieren hospitalización han sido reportados con el uso de un inhibidor de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes típicamente se recobraron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y con la suspensión del inhibidor de DPP-4. Comuníquese a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUMET. Si se sospecha el penfigoide ampuloso, JANUMET debe suspenderse y se debe considerar la referencia a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina*); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento de la brecha aniónica, y un aumento de la

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

proporción lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles de metformina en plasma >5 µg/ml.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En estudios clínicos, durante la exposición a metformina de más de 20,000 pacientes-año no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, Recomendaciones para uso en deterioro renal). Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal (ver **EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**, Clorhidrato de metformina). Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y únicamente está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, niveles del lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento, estén relacionados con el medicamento. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles en ayunas de lactato en el plasma venoso mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/l en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina, esta debe discontinuarse de inmediato, y se deben instituir inmediatamente medidas generales de soporte. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce una rápida reversión de los síntomas y la recuperación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando medicamentos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**, *Clorhidrato de metformina*) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravascular (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes con una eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1.73 m², en pacientes con una historia de deterioro hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste intra-arterial yodinado, JANUMET debe ser suspendido temporalmente en el momento del procedimiento o antes de éste, y de ser suspendido durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es aceptable (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo tratamiento con JANUMET, el medicamento debe suspenderse de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea aceptable (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva, aguda o crónica de alcohol, mientras están recibiendo JANUMET.

Disfunción hepática: Debido a que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B₁₂: En estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina B₁₂ en suero, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente un 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina B₁₂. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anormalidad notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B₁₂ en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con JANUMET que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET una vez resuelto el episodio agudo.

Se han informado casos de artralgia severa e incapacitante en pacientes que toman inhibidores DDP-4. El tiempo de inicio de los síntomas luego del comienzo de la terapia varió desde un día a varios años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación. Un subgrupo de pacientes experimentó recurrencia de los síntomas cuando se reinició el tratamiento con el mismo fármaco, o con un inhibidor DPP-4 diferente. Considere los inhibidores DPP-4 como posible causa de dolor severo de articulaciones y la suspensión del medicamento si es apropiado.

VI. EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen tratamiento con JANUMET o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de JANUMET en mujeres embarazadas. JANUMET, como cualquier otro agente antihiper glucémico oral, no está recomendado durante el embarazo.

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET para evaluar los efectos en la reproducción. La siguiente información se basa en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina en forma individual.

Fosfato de sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos administrada en dosis de hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). En ratas, se observó un ligero incremento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). Se observaron ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, en la descendencia de ratas que recibieron una dosis oral de 1000 mg/kg/día. No obstante, los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2,000 mg con base en las comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

VII. MADRES LACTANTES

No se han realizado estudios con los componentes combinados de JANUMET en animales que dan de lactar. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se segregan en la leche de ratas que están amamantando. No se sabe si la sitagliptina se excretan en la leche humana. Por lo tanto, JANUMET no debe ser usado por mujeres que están amamantando.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se ha determinado la seguridad y efectividad de JANUMET en personas menores de 18 años.

IX. EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, JANUMET debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver **PRECAUCIONES, Monitoreo de la Función Renal**).

Fosfato de sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Sitagliptina y metformina

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

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET, sitagliptina y metformina.

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 o 2C9. Según la información *in vitro*, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis de la farmacocinética de la población han sido conducidos en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínico significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que se administraron comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo los agentes que bajan el colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (ejemplo, los inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores del canal del calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol), y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en el promedio de concentración máxima del medicamento ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glicoproteína. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{m\acute{a}x}$ y

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipina: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la $C_{máx}$ y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima ($T_{máx}$) y la vida media no se vieron afectados. Parece que la nifedipina mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre la nifedipina.

Medicamentos que reducen el aclaramiento de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes involucrados en la eliminación renal de metformina (por ej. Transportadores multifármacos orgánico catiónicos – 2 [OCT2] / e inhibidores de extrusión de toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la exposición sistémica a metformina y pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de canales del calcio e isoniacida. Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con medicamentos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

XI. EFECTOS ADVERSOS

En estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos adversos reportados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Tratamiento combinado con sitagliptina y metformina

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

Tratamiento Inicial

En un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas de tratamiento inicial con sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina a 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron tratamiento combinado (y mayor que en los pacientes que recibieron placebo) se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1				
Tratamiento inicial con la combinación de sitagliptina y metformina: Reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron tratamiento combinado (y mayor que en los pacientes que recibieron placebo)[†]				
	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg cada día	Metformina 500 ó 1000 mg dos veces al día (b.i.d.)^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 ó 1000 mg b.i.d.^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Náusea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Dolor de cabeza	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglucemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

[†] Población con intención de tratar.

^{††} Datos recolectados para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y altas de metformina.

Tratamiento combinado de adición a metformina

En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, en el que se añadió sitagliptina al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el medicamento que se informó que había ocurrido con una incidencia $\geq 1\%$ y mayor que con placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%, placebo y metformina, 0.4%)

Hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios controlados con placebo de tratamiento combinado con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglucemia (independientemente de la causa atribuida por el investigador) reportada en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por los pacientes tratados con metformina y placebo. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales preespecificadas en pacientes tratados con la

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por los pacientes tratados con solo metformina. Ver Tabla 2.

Tabla 2 Hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales preespecificadas (independientemente de la causa atribuida por el investigador) reportadas en pacientes que recibieron tratamiento combinado [†]						
	Número de pacientes (%)					
	Estudio de sitagliptina y metformina como tratamiento inicial				Estudio de adición de sitagliptina a tratamiento actual con metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg cada día	Metformina 500 ó 1000 mg dos veces al día (b.i.d.) ††	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + metformina 500 ó 1000 mg b.i.d. ††	Placebo y metformina ≥1500 mg diarios	Sitagliptina 100 mg cada día y metformina ≥1500 mg diarios
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N= 237	N= 464
Hipoglucemia	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náusea	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 (2.1)	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)

[†] En el estudio de tratamiento inicial, malestar abdominal fue incluido con dolor abdominal.

^{††} Datos recolectados para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y altas de metformina.

En todos los estudios las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática; no se requirió hacer una medición de la glucosa.

Sitagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea:

En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, con sitagliptina 100 mg diarios añadidos al tratamiento combinado con glimepirida ≥4 mg diarios y metformina ≥1500 mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina (n=116) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n=113), fueron hipoglucemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y estreñimiento (1.7%, 0.0%).

Sitagliptina en combinación con metformina y un agonista PPAR γ

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100 mg diarios añadidos al tratamiento combinado en curso de metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas durante el punto primario de tiempo a la semana 18 en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina (n=170) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n=92) fueron: cefalea (sitagliptina, 2.4%; placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglucemia (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%). A la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (2.4%, 0.0%), hipoglucemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infecciones fúngicas de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

Sitagliptina en combinación con metformina e insulina

APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA, GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ

En un estudio 24 semanas, controlado con placebo, con sitagliptina 100 mg añadida en combinación al tratamiento en curso con metformina $\geq 1,500$ mg diarios y dosis estables de insulina, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (n=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n=233) fue hipoglucemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas en pacientes que estaban recibiendo sitagliptina como tratamiento agregado mientras se encontraba en intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina y metformina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Pancreatitis

En un análisis conjunto de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10,246 pacientes randomizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (n=5429) o el control correspondiente (activo o placebo) (n=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicada fue 0.1 por 100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4,708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3,942 pacientes-año para control). Ver también TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular a continuación.

(Ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Pancreatitis*)

Con la combinación de sitagliptina y metformina, no se observaron cambios de importancia clínica en los signos vitales ni en el electrocardiograma (incluyendo en el intervalo QTc).

Reacciones adversas reportadas con sitagliptina

No se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento que ocurrieran con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes que recibieron sitagliptina.

Reacciones adversas reportadas con metformina

Las reacciones adversas reportadas (sin importar la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo son diarrea, náusea/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal, y cefalea.

TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular:

El Ensayo que evalúa resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS - por su siglas en inglés -) incluyó 7,332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la línea base del estimado de velocidad de filtración glomerular (eFGR) era ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²), y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población de intención a tratar. Ambos tratamientos fueron añadidos a los valores estándares regionales de cuidado usual para HbA1c y para los factores de riesgo CV. La población de estudio incluyó un total de 2,004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1,034 tratados con placebo). La incidencia global de eventos adversos serios en pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de complicaciones pre-especificadas relacionadas a

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

diabetes reveló incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) y falla renal (1.4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar al de la población general.

En la población de intención a tratar, entre los pacientes que estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 2.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 2.5% en pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al inicio, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1.0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmados-adjudicados fue de 0.3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0.2% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad confirmados-adjudicados fue de 3.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en pacientes tratados con placebo.

Experiencia Postcomercialización

Durante el uso postcomercialización de JANUMET o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET, se han identificado reacciones adversas adicionales. Estas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET o sitagliptina han sido utilizados como monoterapia o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible hacer un estimado real de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *fosfato de sitagliptina*, *Reacciones de hipersensibilidad*) pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necronizante fatal y no fatal (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Pancreatitis*); empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiriendo diálisis); penfigoide ampolloso (ver **PRECAUCIONES**, penfigoide ampolloso); infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis; constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor lumbar; prurito.

XIa. HALLAZGOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Fosfato de sitagliptina

La incidencia de las experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina comparados con pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento en el recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microL de diferencia en leucocitos vs. placebo; leucocitos de la basal media aproximadamente 6,600 células/microL) debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Esta observación se observó en la mayoría de los estudios, pero no en

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

todos. Estos cambios en los parámetros de laboratorio no se consideran clínicamente relevantes.

Clorhidrato de metformina

En estudios clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles de vitamina B₁₂ en suero previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de pacientes. Sin embargo, dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, está asociada muy pocas veces con anemia y parece que es rápidamente reversible con la discontinuación de la metformina o con un complemento de vitamina B₁₂ (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*).

XII. SOBREDOSIS

Fosfato de sitagliptina

Durante los estudios clínicos controlados en pacientes sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron en general bien toleradas. En un estudio con dosis de sitagliptina de 800 mg se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente relevantes. En estudios clínicos no hay ninguna experiencia con dosis mayores de 800 mg. En estudios de Fase I de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con sitagliptina con dosis de hasta 600 mg por día por períodos de hasta 10 días y 400 mg por día por períodos de hasta 28 días.

En caso de una sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, retirar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma), e iniciar tratamiento de soporte si fuera necesario.

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13.5% de la dosis se retiró durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Se ha dado sobredosis de clorhidrato de metformina, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se informó de hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha informado de acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para retirar el medicamento acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

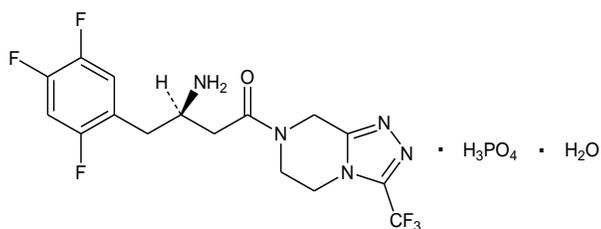
XIII. QUÍMICA

JANUMET contiene fosfato de sitagliptina y clorhidrato de metformina.

Fosfato de Sitagliptina

El nombre químico de fosfato de sitagliptina es 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina fosfato (1:1) monohidrato.

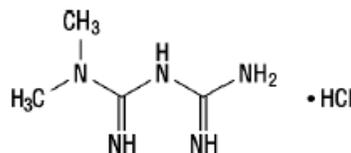
La fórmula empírica es $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ y el peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:



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

Clorhidrato de Metformina

El clorhidrato de metformina (*N,N*-dimetilimidodicarbonimidico diamida clorhidrato) no está químicamente ni farmacológicamente relacionado a ninguna clase de agentes antihiper glucémicos. La fórmula estructural es como se muestra:



El clorhidrato de metformina es un compuesto blanco a blanquecino, con una fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165.63. El clorhidrato de metformina es soluble libremente en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a de metformina es 12.4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es 6.68.

XIV. COMPOSICIÓN

XIVa. Ingredientes activos

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

JANUMET está disponible para la administración oral como comprimidos que contienen 64.25 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado y clorhidrato de metformina equivalente a: 50 mg sitagliptina como base libre y 500 mg de clorhidrato de metformina (JANUMET 50 mg/500 mg) o 1000 mg de clorhidrato de metformina (JANUMET 50 mg/1000 mg).

XIVb. Ingredientes inactivos

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

XV. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, combinaciones de medicamentos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07

XVa. Mecanismo de Acción

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

Fosfato de Sitagliptina

JANUVIA es un miembro de una clase de agentes hipoglucemiantes orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que mejoran el control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 aumentando los niveles de las hormonas incretinas. Estas hormonas, que incluyen el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día y sus concentraciones aumentan en respuesta a la ingestión de alimentos. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucemia. Cuando la glucemia está normal o elevada, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina por las células beta del páncreas a través de vías intracelulares en las que interviene el monofosfato de adenosina cíclico. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes de tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y la liberación de insulina. Con concentraciones de insulina mayores, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas. Las concentraciones disminuidas de glucagón y el aumento de las concentraciones de insulina hacen que disminuya la producción de glucosa en el hígado, lo cual da por resultado la disminución de la concentración de glucosa en la sangre. Los efectos del GLP-1 y del GIP son dependientes de la glucosa, de

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

manera tal que cuando la glucemia está baja no se observan la estimulación de la liberación de insulina ni la inhibición de la secreción de glucagón por GLP-1. La estimulación de liberación de insulina, tanto por GLP-1 como por GIP, se potencializa cuando los niveles de glucosa están por arriba de lo normal. Más aún, el GLP-1 y el GIP no afectan la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP es limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las incretinas y las transforma en productos inactivos. La sitagliptina impide esa hidrólisis de las incretinas por la DPP-4, por lo que aumentan las concentraciones de las formas activas del GLP-1 y del GIP en el plasma. Como consecuencia, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, esos cambios en las concentraciones de insulina y de glucagón hacen que disminuyan las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y la glucemia en ayunas y posprandial. El mecanismo dependiente de glucosa de sitagliptina es diferente al de sulfonilureas, ya que éstas incrementan la secreción de insulina aun cuando los niveles de glucosa estén bajos, lo que puede causar hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Aunque la sitagliptina es un inhibidor potente y sumamente selectivo de la enzima DPP-4, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 y DPP-9, en sus concentraciones terapéuticas.

Clorhidrato de Metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico el cual mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y postprandial. Su mecanismo de acción farmacológico es diferente al de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de la glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal y mejora la sensibilidad a la insulina mediante la captura y utilización de la glucosa periférica. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales, ver **PRECAUCIONES**, *Clorhidrato de metformina*) y no ocasiona hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la insulina permanece sin cambios mientras que los niveles en ayunas de insulina y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día puede incluso disminuir.

XVb. Farmacocinética

Los resultados de un estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostró que JANUMET (sitagliptina/clorhidrato de metformina) 50 mg/500 mg and 50 mg/1000 mg comprimidos combinados son bioequivalentes a sus correspondientes dosis de fosfato de sitagliptina (JANUVIA®) y clorhidrato de metformina como tabletas individuales.

XVb-1. Absorción

Después de la administración de JANUMET comprimidos recubiertos con un desayuno rico en grasas, la extensión total de la exposición (AUC) y la tasa de

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

absorción ($C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$) para la sitagliptina se mantuvo inalterada en comparación con la administración en ayunas. Después de la administración de JANUMET comprimidos recubiertos con un desayuno rico en grasas, el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de metformina disminuyó en un 6% y 28% respectivamente y el $T_{m\acute{a}x}$ se dio aproximadamente 1.5 horas después, en comparación con la administración en ayunas.

Fosfato de sitagliptina

La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es aproximadamente 87%. La administración concomitante de una comida rica en grasa con fosfato de sitagliptina no ha tenido efectos en la farmacocinética de sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de clorhidrato de metformina de 500 mg administrado en condiciones de ayunas es aproximadamente 50-60%. Los estudios que usaron una dosis oral única de clorhidrato de metformina comprimidos de 500 mg a 1500 mg, y 850 mg a 2550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis con dosis crecientes, lo que se debe a una disminución en la absorción en lugar de una alternancia en la eliminación. La alimentación disminuye la extensión y retrasa ligeramente la absorción de la metformina, como se observa por aproximadamente un 40% menos de la concentración plasmática máxima promedio ($C_{m\acute{a}x}$), un 25% menor bajo el área de la concentración plasmática versus la curva de tiempo (AUC), y una prolongación de 35 minutos de tiempo a una concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración de una dosis única de un comprimido de 850 mg de metformina con la comida, comparado con la misma concentración administrada en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

XVb-2. Distribución

Fosfato de Sitagliptina

El volumen promedio de distribución en estado de equilibrio después de una única dosis intravenosa de 100 mg de sitagliptina a los sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida de manera reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Clorhidrato de Metformina

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de una dosis oral única de comprimidos de clorhidrato de metformina de 850 mg es en promedio 654 ± 358 L. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, en contraste a las sulfonilureas, las cuales se unen en más del 90% a las proteínas. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente como una función del tiempo. Las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio, a las dosis clínicas usuales y a esquemas de dosificación de los comprimidos de clorhidrato de metformina, se alcanzan a las 24-48 horas y son generalmente <1 mcg/ml. Durante estudios clínicos controlados de metformina, los

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA, HONDURAS Y PANAMÁ**

niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 mcg/ml, aun a dosis máximas.

XVb-3. Metabolismo

Fosfato de Sitagliptina

La sitagliptina es eliminada principalmente sin cambios en orina, y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin cambios en la orina.

Después de una dosis oral de sitagliptina [¹⁴C], aproximadamente el 16% de la radioactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles trazas y no se espera que contribuya a la actividad inhibitoria DPP-4 de sitagliptina. Estudios *In vitro* indicaron que la principal enzima responsable para el metabolismo limitado de sitagliptina fue CYP3A4, con contribución desde CYP2C8.

Clorhidrato de Metformina

Estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre el metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en seres humanos) ni excreción biliar.

XVb-4. Eliminación

Fosfato de Sitagliptina

Después de la administración de una dosis oral de sitagliptina [¹⁴C] a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada fue eliminada en heces (13%) u orina (87%) a la semana de la dosis. El $t_{1/2}$ terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue aproximadamente 12.4 horas y el aclaramiento renal fue aproximadamente de 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina ocurre principalmente a través de la excreción renal e involucra la secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador de aniones orgánicos humanos-3 (hOAT-3, siglas en inglés), el cual puede estar involucrado en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de p-glicoproteína, la cual puede estar involucrada en la mediación de la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no reduce el aclaramiento renal de sitagliptina.

Clorhidrato de Metformina

El aclaramiento renal es aproximadamente 3.5 veces más grande que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Después de la administración oral, aproximadamente

el 90% del medicamento absorbido es eliminado por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente de 17.6 horas, sugiriendo que la masa de eritrocitos puede ser compartimiento de distribución.

XVI. DISPONIBILIDAD

JANUMET® se encuentra disponible en cajas por 56 comprimidos recubiertos y en caja por 14 comprimidos recubiertos (Muestra médica) en las siguientes dosis:

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Vía oral.

XVII. ALMACENAMIENTO

Conservese a una temperatura no mayor de 30°C.

XVIII. FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017

XIX. REFERENCIAS

- Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:545-51.
- Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20(5):379-86.
- Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1990;28(8):329-32.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:461-70.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31(11):2086-91.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function - study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Rockville MD: 2010 Mar. 1-18 p.

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Jun;36(3):376-82.
- Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2218-24.
- Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2291-5.
- Frid A, Sterner GN, Londahl M, Wiklander C, Cato A, Vinge E, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1291-3.
- Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, et al. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jan;10(1):91-3.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD002967.
- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health--is metformin a case in point? *Diabetologia.* 2005 Dec;48(12):2454-9.
- Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2011 Feb;74(2):191-6.
- Hsu YH, Pai HC, Chang YM, Liu WH, Hsu CC. Alcohol consumption is inversely associated with stage 3 chronic kidney disease in middle-aged Taiwanese men. *BMC Nephrol.* 2013 Nov 17;14:254.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 May;9(5):529-50.
- Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia. *J Diabetes Complications.* 2015 Nov-Dec;29(8):1261-5.
- Hung SC, Chang YK, Liu JS, Kuo KL, Chen YH, Hsu CC, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Aug;3(8):605-14.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75.
- Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH. Therapy: Risk of metformin use in patients with T2DM and advanced CKD. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Dec;11(12):697-9.
- Jairam A, Kachhela R, Mukherjee D, Hooda AK. Urinary ascites after an alcohol binge: An uncommon treatable cause of acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2014 Jul;24(4):255-6.
- Kaizu K. Acute renal failure and alcohol. *Intern Med.* 1997 Feb;36(2):80.

- Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2527-41.
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004 Feb;255(2):179-87.
- Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med.* 2016 Nov;33(11):1536-1543.
- Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Oct;25(10):1196-1203.
- Connolly V, Kesson CM. Metformin treatment in NIDDM patients with mild renal impairment. *Postgrad Med J.* 1996 Jun;72(848):352-4.
- Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2013 May;52(5):373-84.
- Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The role of Metformin in Metformin- Associated Lactic Acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf.* 2013 Sep;36(9):733-46.
- DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016 Feb;65(2):20-9.
- Lin YC, Lin LY, Wang HF, Lin HD. Fasting plasma lactate concentrations in ambulatory elderly patients with type 2 diabetes receiving metformin therapy: a retrospective cross-sectional study. *J Chin Med Assoc.* 2010 Dec;73(12):617-22.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011 Jun;34(6):1431-7.
- Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta.* 2005 Jan;351(1-2):31-47.
- McNamara K, Isbister GK. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Intern Med J.* 2015 Apr;45(4):402-8.
- McWilliam LJ. Drug-induced renal disease. *Curr Diagn Pathol.* 2007;13:25-31.
- Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy [Internet]. Ottawa, ON: The Canadian Association of Radiologists; 2011. Available from: http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf.
- Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Dec 12;7:457-68.
- Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med.* 2002 Oct;13(7):428-33.
- Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance

**APROBADO EN EL SALVADOR, REPÚBLICA DOMINICANA, NICARAGUA, COSTA RICA,
GUATEMALA , HONDURAS Y PANAMÁ**

- database. Diabet Med. 2013 Mar;30(3):345-8.
- Koning SH, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Rimm EB, Bakker SJ, Joosten MM, et al. Alcohol consumption is inversely associated with the risk of developing chronic kidney disease. Kidney Int. 2015 May;87(5):1009-16.
- Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. Diabetes Obes Metab. 2000 Jun;2(3):131-7.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. Diabetes Obes Metab. 2001 Jun;3(3):195-201.