

## CIRCULAR DEL PRODUCTO

### JANUMET® XR

(Fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina - liberación prolongada)

Comprimidos

#### I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUMET XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina - liberación prolongada) combina dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar 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.

JANUMET XR contiene fosfato de sitagliptina y clorhidrato de metformina. JANUMET XR comprimidos está compuesto de sitagliptina y una formulación de liberación prolongada de metformina.

##### *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 insulino-trópico 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 observado con 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 $\gamma$ ), 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 tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. 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 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 de hecho disminuir.

## II. INDICACIONES

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

JANUMET XR está indicado como parte de la triple terapia de combinación con un agonista del PPAR $\gamma$  (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 $\gamma$ .

JANUMET XR 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 XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad mientras no se exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

JANUMET XR debe ser administrada una vez al día con una comida preferiblemente a la hora de la cena. La dosis debe ser aumentada gradualmente para disminuir los efectos adversos gastrointestinales (GI) debidos a la metformina. Adicionalmente, la administración de JANUMET XR con alimentos aumenta las concentraciones plasmáticas de metformina. Para

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben ser partidos, rotos, machacados o masticados antes de ser deglutidos. Existen reportes de disolución incompleta de comprimidos de JANUMET XR que han sido eliminadas por las heces. No se sabe si el material observado en las heces contiene medicamento activo. Si un paciente reporta frecuentemente haber visto comprimidos en las heces, el Médico debe evaluar si el control glucémico es adecuado.

*Recomendaciones para la Dosificación:*

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

JANUMET XR se debe administrar una vez al día con una comida preferiblemente en la noche. Los comprimidos JANUMET XR están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada  
50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada  
100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada

Para pacientes que están usando los comprimidos de 50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada o los comprimidos de 50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada se deben tomar dos comprimidos juntos una vez al día. Para la concentración de 100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada debe ser tomada un solo comprimido una vez al día.

*Como tratamiento inicial:*

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuya hiperglucemia no está adecuadamente controlada con solo dieta y ejercicio, la dosis total inicial diaria recomendada de JANUMET XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Para pacientes con un control glucémico inadecuado con esta dosis, pueden ser titulados gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a metformina, hasta la dosis máxima recomendada para metformina de 2000 mg diarios.

*Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:*

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben tratamiento sólo con metformina, la dosis inicial diaria total recomendada de JANUMET XR es 100 mg 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 XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina puede ser titulada según sea necesario para alcanzar el control glucémico. Para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina se debe considerar un aumento gradual de la dosis. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a deterioro renal no se deben cambiar a JANUMET XR (ver **CONTRAINDICACIONES**).

*Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:*

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET XR 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 XR debe proporcionar 100 mg como dosis total diaria de sitagliptina. Para determinar la dosis del componente metformina, el nivel del control glucémico del paciente y la dosis actual (si tiene) de metformina deben ser considerados. Debe considerarse un aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que actualmente tengan o vayan a iniciar tratamiento con una sulfonilurea pueden 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 PPAR $\gamma$  (por ejemplo, tiazolidinediona):*

La dosis inicial usual de JANUMET XR debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina. 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 el tratamiento de combinación dual con cualquiera de dos de los siguientes tres medicamentos; sitagliptina, metformina o insulina:*

La dosis inicial usual de JANUMET XR debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina. 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 estén iniciando tratamiento con este medicamento, 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 XR en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucémicos orales y que se han cambiado a JANUMET XR. 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 XR y periódicamente luego de haber iniciado la terapia.

JANUMET XR está contraindicado en pacientes con una frecuencia de filtración glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Suspenda JANUMET XR si la eGFR del paciente cae por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**).

El inicio de JANUMET XR en pacientes con una eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> no está recomendado. En pacientes que toman JANUMET XR cuya eGFR cae por debajo de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, evalúe el riesgo beneficio de continuar la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50mg una vez al día.

#### Suspensión para procedimientos de imagenología de contraste yodado

Suspenda JANUMET XR en el momento de, o antes de, un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con una eGFR  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 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 XR si la función renal es aceptable (ver **PRECAUCIONES**).

## IV. CONTRAINDICACIONES

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

1. Deterioro Renal Severo (eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver **PRECAUCIONES**, Clorhidrato de metformina, Deterioro Renal).
2. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET XR (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 XR 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 XR 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 XR 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 de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. JANUMET XR está contraindicado en deterioro renal severo, pacientes con una eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver **DOSIS Y ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**, Clorhidrato de metformina, acidosis láctica).

Antes del inicio del tratamiento con JANUMET XR, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe descontinuar la administración de JANUMET XR 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 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 no se sabe que causan hipoglucemia (es decir, metformina o agonistas PPAR $\gamma$  (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 XR. 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 XR, se deben evaluar otras causas potenciales del evento y establecer un tratamiento alternativo para la diabetes (ver **CONTRAINDICACIONES y EFECTOS 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

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

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 XR. Si se sospecha el penfigoide ampoloso, JANUMET XR 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 XR (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada*); 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 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 cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca 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 disminuirse 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 para que no ingieran alcohol de forma excesiva, ya sea en forma 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 descontinuar 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, el pH sanguíneo, los niveles del lactato, e incluso los niveles de metformina en 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 pueden 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, los debilitados o los 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  $\beta$ -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 o provocar un cambio hemodinámico significativo o que pueden 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, el urograma intravenoso, la colangiografía intravenosa, la angiografía y la 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 reciben metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes con una eGFR  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, en pacientes con una historia de deterioro hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste intra-arterial yodado, JANUMET XR debe ser suspendido temporalmente en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderlo 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 cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo al miocardio 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 XR, el medicamento debe suspenderse de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto en 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 XR.

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

Niveles de vitamina B<sub>12</sub>: 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 B<sub>12</sub> en suero, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente un 7% de los pacientes. Sin embargo, dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B<sub>12</sub> a partir del complejo factor intrínseco-B<sub>12</sub>, se asocia muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o al administrar un suplemento de vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B<sub>12</sub>. En estos

pacientes, las mediciones de rutina de vitamina B<sub>12</sub> en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con JANUMET XR que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y pobremente definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o de 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 XR y otras medidas correctivas apropiadas deben ser iniciadas.

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

Artralgia severa e incapacitante: Se presentaron reportes post-comercialización de artralgia severa e incapacitante en pacientes que tomaron inhibidores de DPP-4. El tiempo de aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varía de un día hasta dos años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de 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 a los inhibidores DPP-4 como una posible causa de dolor articular severo y descontinúe su uso, si es apropiado.

## VI. EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen tratamiento con JANUMET XR o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de JANUMET XR en mujeres embarazadas. JANUMET XR, 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 XR 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 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.

## **VII. MADRES LACTANTES**

No se han realizado estudios con los componentes combinados de JANUMET XR 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 excreta en la leche humana. Por lo tanto, JANUMET XR no debe ser usado por mujeres que están amamantando.

## **VIII. USO PEDIÁTRICO**

En dos estudios durante 54 semanas se evaluó la seguridad y eficacia de la adición de sitagliptina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 y con un control glucémico inadecuado de metformina con o sin insulina. La adición de sitagliptina (administrada como JANUMET) se comparó con la adición de placebo a metformina.

Si bien se demostró la superioridad de la reducción de HbA1c para JANUMET sobre la metformina en la semana 20 en el análisis agrupado de estos dos estudios, los resultados de los estudios individuales fueron inconsistentes. Además, la eficacia de JANUMET sobre metformina no se observó en la semana 54. Por lo tanto, estos resultados no respaldan el uso de JANUMET en sujetos pediátricos (de 10 a 17 años) con diabetes tipo 2.

En pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, el perfil de efectos secundarios fue comparable al observado en adultos.

**JANUMET no se han estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.**

## IX. EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

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

### *Fosfato de sitagliptina*

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET XR, sitagliptina y metformina.

### *Fosfato de sitagliptina*

En estudios de interacción con otros medicamentos, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: 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.

Se han conducido estudios de farmacocinética poblacional en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos administrados de forma concomitante 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 reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por 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 de digoxina ( $C_{m\acute{a}x}$ , 18%) 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 administró de forma conjunta una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y 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 administración conjunta de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinamia 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 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 sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. 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 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 administran conjuntamente de manera crónica.

Nifedipina: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la administración conjunta de nifedipina incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece

mejorar 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 XR, 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 vió afectada cuando se administraron en forma conjunta en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera no significativa 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***

#### ***Tratamiento Inicial***

En un estudio factorial controlado con placebo de 24 semanas del 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 muestran 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)<sup>†</sup>**

	Número de Pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup>	Sitagliptina 50 mg b.i.d.+ Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup>
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Nausea	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)

<sup>†</sup> Población con intención de tratar

<sup>††</sup> 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 evaluación de causalidad del 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 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 pre-especificadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) reportadas en pacientes que recibieron tratamiento combinado<sup>†</sup>**

	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 q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup>	Sitagliptina 50 mg . + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup>	Placebo y Metformin $\geq 1500$ mg diarios	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ 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)
Nausea	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; una medición concurrente de glucosa no fue requerida.

### 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  $\geq 4$  mg diarios y metformina  $\geq 1500$  mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  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 $\gamma$

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  $\geq 1\%$  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  $\geq 1\%$  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

En un estudio 24 semanas, controlado con placebo, con sitagliptina 100 mg añadida al tratamiento combinado 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 aleatorizados 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 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para el 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 clínicamente significativos en los signos vitales ni en el electrocardiograma (incluyendo 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 de liberación prolongada y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo son diarrea, náusea/vómito.

### ***TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular***

El Ensayo que evalúa resultados cardiovasculares con sitagliptina (TECOS - por su sigla en inglés -) incluyó 7,332 pacientes tratados con JANUVIA®, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la línea base del estimado de velocidad de filtración glomerular (eGFR) era  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 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  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con JANUVIA y 1,034 tratados con placebo). La incidencia global de eventos adversos serios en pacientes que recibieron JANUVIA fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de complicaciones pre-especificadas relacionadas a diabetes reveló incidencias similares entre los grupos, incluyendo infecciones (18,4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) y falla renal (1.4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  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 JANUVIA 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 JANUVIA 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 JANUVIA y de 0.2% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

de malignidad confirmados-adjudicados fue de 3.7% en pacientes tratados con sitagliptina y de 4.0% en pacientes tratados con placebo.

#### Población Pediátrica

En un análisis grupal de dos estudios clínicos controlados con placebo con JANUMET en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento, durante el período de tratamiento de 54 semanas, en  $\geq 1$  % de los pacientes en el grupo JANUMET (N = 107) y más comunmente que en los pacientes del grupo Metformin (N = 113) fueron (JANUMET, Metformina), Diarrea (2.8%, 0.9%), náuseas (2.8%, 0.9%) e hipoglucemia (6.5%, 3.5%).

El perfil de efectos secundarios fue comparable al observado en adultos. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos JANUMET y Metformin hasta la semana 54 en los puntos finales de seguridad de laboratorio, signos vitales, índices de adiposidad o puntos finales de crecimiento y desarrollo.

#### *Experiencia Postcomercialización*

Durante el uso posterior a la autorización de comercialización de JANUMET XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET XR, se han identificado reacciones adversas adicionales. Estas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET XR 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 confiable 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

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microL de diferencia en leucocitos vs. placebo; leucocitos de la línea 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 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> del complejo factor intrínseco-B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub> (ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*).

## **XII. SOBREDOSIS**

#### *Fosfato de sitagliptina*

Durante los estudios clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron en general bien toleradas. En un estudio con una dosis de sitagliptina de 800 mg se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente relevantes. No existe experiencia en estudios clínicos con dosis mayores de 800 mg. En estudios de Fase I de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas a dosis, con la administración de sitagliptina en 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. La hemodiálisis prolongada puede considerarse si resulta clínicamente apropiada. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por medio de diálisis peritoneal.

#### *Clorhidrato de metformina*

La sobredosis de clorhidrato de metformina ha ocurrido, 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

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la remoción del medicamento acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

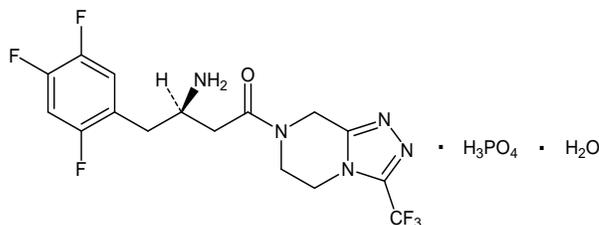
### XIII. QUÍMICA

JANUMET XR 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-tetrahydro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina fosfato (1:1) monohidrato.

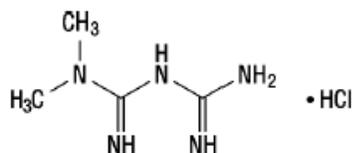
La fórmula empírica es  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  y el peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:



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

#### *Clorhidrato de Metformina*

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



JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

El clorhidrato de metformina es un compuesto cristalino blanco a blaquecino, con una fórmula molecular de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  y un peso molecular de 165.63. El clorhidrato de metformina es libremente soluble 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***

JANUMET XR consiste de un comprimido con metformina de liberación prolongada en la parte central, recubierta con una capa de liberación inmediata de sitagliptina. La capa de sitagliptina está cubierta con una película polimérica soluble que enmascara el sabor.

JANUMET XR está disponible para la administración oral como comprimidos que contienen 64.25 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado (equivalente a: 50 mg sitagliptina como base libre) y ya sea 500 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada (JANUMET XR 50 mg/500 mg) o 1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada (JANUMET XR 50 mg/1000 mg). Adicionalmente, JANUMET XR está disponible para la administración oral como comprimidos que contienen 128.5 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado (equivalente a 100 mg de sitagliptina como base libre) y 1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada (100mg/1000mg).

### ***XIVb. Ingredientes inactivos***

Todas las dosis de JANUMET XR contienen los siguientes ingredientes inactivos: povidona, hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato sódico, propil galato, polietilenglicol y caolín. Los comprimidos de JANUMET XR 50mg/500 mg contienen el ingrediente inactivo adicional celulosa microcristalina. Adicionalmente, la película de la cubierta contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, FD&C Azul #2/Laca de aluminio de indigo carmin y cera de carnauba. Los comprimidos de JANUMET XR 50mg/1000 mg contienen el ingrediente inactivo adicional óxido de hierro amarillo.

## **XV. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

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

### ***XVa. MECANISMO DE ACCIÓN***

JANUMET XR combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2:

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y clorhidrato de metformina un miembro de la clase de las biguanidas

Los comprimidos de JANUMET XR consisten de sitagliptina y una formulación de metformina de liberación prolongada.

### *Fosfato de Sitagliptina*

El fosfato de sitagliptina 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 activas. Las hormonas incretinas, que incluyen el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del 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 glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina a partir de las células beta del páncreas a través de vías intracelulares de señalización en las que interviene el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). 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 mayores de insulina, se aumenta la captación tisular de glucosa.

Además, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón a partir de las células alfa del páncreas. Las concentraciones disminuidas de glucagón, en conjunto con niveles elevados de insulina hacen que disminuya la producción de glucosa en el hígado, lo cual da por resultado la disminución de la concentración de glucosa la sangre. Los efectos del GLP-1 y del GIP son dependientes de la glucosa, de manera tal que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas no se observan la estimulación de la liberación de insulina ni la inhibición de la secreción de glucagón por GLP-1. Tanto para GLP-1 como para GIP, la estimulación de la liberación de insulina, se acentúa cuando los niveles de glucosa aumentan por encima de las concentraciones normales. Más aún, el GLP-1 no afecta la respuesta normal de 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. Al aumentar los niveles de incretina activa, sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón en una forma dependiente de 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 la posprandial. El mecanismo dependiente de glucosa de sitagliptina es diferente al de las sulfonilureas, ya que éstas incrementan la secreción de insulina aún cuando los niveles de glucosa estén bajos, lo que puede causar hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 y DPP-9, en 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 tanto la glucosa plasmática basal como la 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 de glucosa 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/ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*) y no ocasiona hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día puede incluso disminuir.

#### **XVb. Farmacocinética**

Los resultados de un estudio en sujetos sanos demostraron que los comprimidos JANUMET XR (sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) 50 mg/500 mg y 100 mg/1000 mg y la coadministración de las dosis correspondientes de sitagliptina (JANUVIA®) y clorhidrato de metformina de liberación prolongada (GLUMETZA<sup>TM1</sup>) como comprimidos individuales son bioequivalentes.

<sup>1</sup>GLUMETZA es una marca registrada de Biovail Laboratories International S.r.l.

La bioequivalencia entre dos comprimidos de JANUMET XR 50mg/500mg y un comprimido de JANUMET XR 100mg/1000mg también fue demostrada.

En un estudio cruzado en sujetos sanos, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  para sitagliptina y el AUC para metformina después de la administración de un solo comprimido de JANUMET XR 50mg/500mg de formulación de prueba y la administración de un solo comprimido de JANUMET 50mg/500mg, fueron similares. Después de la administración de un solo comprimido de JANUMET XR 50mg/500mg de formulación de prueba, el valor promedio de  $C_{m\acute{a}x}$  para metformina fue 30% menor y el valor  $T_{m\acute{a}x}$  de la media ocurrió 4 horas más tarde comparado con los valores correspondientes después de la administración de un solo comprimido de JANUMET 50mg/500mg, que es consistente con las características esperadas de liberación modificada para metformina asociadas con la formulación de JANUMET XR.

Después de la administración de dos comprimidos de JANUMET XR 50 mg/1000mg una vez al día con la comida de la noche durante 7 días en sujetos adultos sanos, se alcanzó el estado estacionario para sitagliptina y para metformina en el Día 4 y 5 respectivamente. Los valores de  $T_{m\acute{a}x}$  de la media para sitagliptina y metformina en el estado estacionario fueron aproximadamente 3 y 8 horas después de la administración de la dosis, respectivamente.

#### **XVb-1. Absorción**

Después de la administración de JANUMET XR comprimidos con un desayuno rico en grasas el AUC de sitagliptina no se alteró. La  $C_{m\acute{a}x}$  media se redujo un 17%, aunque el  $T_{m\acute{a}x}$  de la media se mantuvo sin cambios con respecto al estado de ayuno. Después de la administración de JANUMET XR con un desayuno rico en grasas, el AUC de metformina aumentó 62%, la  $C_{m\acute{a}x}$

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

de metformina disminuyó un 9%, y el  $T_{\text{máx}}$  de la media para metformina se dio 2 horas más tarde en relación con el estado de ayuno.

#### *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 ( $C_{\text{máx}}$ ), 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 ( $T_{\text{máx}}$ ) 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.

Las comidas con alto y bajo contenido de grasas incrementaron la exposición sistémica (medida por el AUC) de los comprimidos Glumetza en un 38% y 73%, respectivamente, en relación con el ayuno. Las comidas prolongaron el  $T_{\text{máx}}$  de metformina aproximadamente 3 horas, pero la  $C_{\text{máx}}$  no fue afectada.

### **XVb-2. DISTRIBUCIÓN**

#### *Fosfato de Sitagliptina*

El volumen promedio de distribución en el estado estacionario después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a 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  $654 \pm 358$  L. La metformina se une de manera no significativa 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 estacionario, a las dosis clínicas usuales y con los 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 niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 mcg/ml, aún 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 de eliminación. Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin cambios en la orina.

Después de una dosis oral de sitagliptina [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 16% de la radioactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles trazas y no se espera que contribuyan 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 [<sup>14</sup>C] a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada fue eliminada en heces (13%) u orina (87%) a la semana de la administración de la dosis. La  $t_{1/2}$  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, por su sigla 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 glicoproteína P, la cual puede estar involucrada en llevar a cabo la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, ciclosporina, un inhibidor de la glicoproteína P, 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

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

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 un compartimiento de distribución.

## **XVI. DISPONIBILIDAD**

JANUMET XR se encuentra disponible en frascos por 56 comprimidos de liberación prolongada en las siguientes dosis:

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada  
50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada  
100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina de liberación prolongada

## **XVII. ALMACENAMIENTO**

Almacénese a no más de 30°C.

## **XVIII. FECHA DE REVISION DEL TEXTO**

Mayo 2020

## **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.
- 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.
- Richey 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](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

JANUMET® XR  
(fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) PC-MK0431A-T-052020  
MK0431A-CARD-2016-012497

- acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance 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.

