

CIRCULAR DEL PRODUCTO

JANUVIA® (Fosfato de sitagliptina) Comprimidos recubiertos

I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUVIA* (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 hipoglicemia 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.

II. INDICACIONES

Monoterapia

JANUVIA está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Combinación con metformina

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con metformina como tratamiento inicial o cuando un solo agente con dieta y ejercicio, no proporciona control adecuado de la glucemia.

Combinación con una sulfonilurea

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con una sulfonilurea cuando el tratamiento con un solo agente con dieta y ejercicio, no proporciona control adecuado de la glucemia.

Combinación con un agonista del PPAR γ

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con un agonista del PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinediona) como

* COPYRIGHT © 2017 Merck sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA
Todos los derechos reservados.

tratamiento inicial o cuando el tratamiento con un solo agente con dieta y ejercicio, no proporciona control adecuado de la glucemia.

Combinación con metformina y una sulfonilurea

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con metformina y una sulfonilurea cuando el tratamiento dual con estos agentes, con dieta y ejercicio, no proporciona control adecuado de la glucemia.

Combinación con metformina y un agonista del PPAR γ

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con metformina y un agonista del PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinediona) cuando el tratamiento dual con esos agentes, con dieta y ejercicio, no proporciona un control adecuado de la glucemia.

Combinación con insulina

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en combinación con insulina (con o sin metformina).

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de JANUVIA es de 100 mg una vez al día como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina, una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina) o, con un agonista del PPAR γ (por ejemplo, la tiazolidinediona), metformina más una sulfonilurea, o metformina más un agonista del PPAR γ . JANUVIA se puede tomar con o sin alimentos.

Cuando se usa JANUVIA en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se debe considerar emplear una dosis más baja de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o insulina. (Ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina.*)

Pacientes con deterioro renal

Debido a que existe un ajuste de dosificación en base a la función renal, se recomienda la evaluación de la función renal antes de iniciar JANUVIA y periódicamente después de ello.

En los pacientes con deterioro renal leve (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 60 ml/min/1.73m² a < 90 mL/min/1.73 m²) no es necesario realizar ajustes en la dosis de JANUVIA.

Para pacientes con deterioro renal moderado (eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m² a < 60 mL/min/1.73 m²), no es necesario realizar ajustes en la dosis de JANUVIA.

En los pacientes con deterioro renal moderado (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² a < 45 ml/min/1.73 m²) la dosis de JANUVIA es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con deterioro renal severo (eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m² a < 30 mL/min/1.73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) incluyendo a aquellos que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de JANUVIA es de 25 mg una vez al día. JANUVIA se puede administrar independientemente de la hora de la diálisis.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUVIA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. (Ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Reacciones de hipersensibilidad* y **EFFECTOS ADVERSOS**, *Experiencia en postcomercialización*)

V. PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS

General

JANUVIA no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no-fatal (ver **EFFECTOS ADVERSOS**), en pacientes que estaban tomando sitagliptina. Los pacientes deben ser 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, JANUVIA y cualquier otro medicamento sospechoso deben ser discontinuados.

Uso en pacientes con deterioro renal: JANUVIA se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de JANUVIA similares a la de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en los pacientes $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, al igual que en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, *Pacientes con deterioro renal.*)

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: En los estudios clínicos de JANUVIA como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con medicamentos que suelen causar hipoglucemia (p. ej. metformina o agonistas PPAR γ (tiazolidinedionas), los índices de hipoglucemia reportados con JANUVIA fueron similares a los observados en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros medicamentos antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando se usa JANUVIA en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS ADVERSOS**). Por tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilureas o por insulina, se debe considerar una dosis más baja de la sulfonilurea o de la insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de hipersensibilidad: Ha habido reportes postcomercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con JANUVIA. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió durante los tres primeros meses de tratamiento con JANUVIA, con algunos reportes ocurridos después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, discontinuar el uso de JANUVIA, evalúe otras posibles causas del evento e institúyase una alternativa de tratamiento para la diabetes. (ver **CONTRAINDICACIONES** y **EFFECTOS ADVERSOS**, *Experiencia postcomercialización.*)

Penfigoide ampolloso:

Casos de penfigoide ampolloso 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 JANUVIA. Si se sospecha el penfigoide ampoloso, JANUVIA debe suspenderse y se debe considerar la referencia a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Se han informado casos de artralgia severa e incapacitante en pacientes que toman inhibidores DPP-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

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejas que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). En las ratas se observó un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) con dosis de 1,000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En las crías de las ratas que recibieron dosis orales de 1,000 mg/kg/día se observaron pequeñas disminuciones del promedio de peso corporal antes del destete en ambos sexos y del promedio de aumento de peso después del destete en los machos. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre pronostican la respuesta en los seres humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, no se conoce la seguridad de JANUVIA en mujeres embarazadas. Tal como sucede con otros agentes hipoglucemiantes orales, no se recomienda emplear JANUVIA durante el embarazo.

VII. MADRES LACTANTES

La sitagliptina es excretada en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, JANUVIA no debe ser utilizado por mujeres en periodo de lactancia.

VIII. USO PEDIATRICO

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JANUVIA en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

IX. EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos, la seguridad y la eficacia de JANUVIA en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fueron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requieren ajustes de la dosis basado en la edad. El deterioro renal es más frecuente en los pacientes de edad avanzada; como en otros pacientes, puede ser necesario ajustar la dosis si existe deterioro renal significativo (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, *Pacientes con deterioro Renal*).

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En los estudios de interacciones farmacológicas, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8 y 2C9. Basándose en los datos *in vitro*, no es de esperarse que sitagliptina inhiba las isoenzimas CYP2D6, 1A2, 2C19 y 2B6, ni que induzca la CYP3A4.

La administración concomitante de dosis múltiples de metformina dos veces al día con sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Se han realizado análisis farmacocinéticos de población en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administran en pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes reductores de colesterol (p. ej., estatinas, fibratos, ezetimiba), antiplaquetarios (clopidogrel), antihipertensivos (inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina, beta bloqueadores, inhibidores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (p. ej., bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej., sildenafil).

Al administrar sitagliptina concomitantemente con digoxina, hubo un ligero aumento del área bajo la curva (AUC, 11%) y del promedio de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) de la digoxina. Estos incrementos no son considerados clínicamente significativos. Los pacientes que estén recibiendo digoxina deben ser vigilados de manera apropiada. No se recomienda hacer ningún ajuste en la dosis de la digoxina ni de JANUVIA.

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina aumentaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en pacientes que concomitantemente recibieron dosis orales únicas de 100 mg de JANUVIA y de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de p-glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina no son considerados clínicamente significativos. No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosis de JANUVIA cuando se administra concomitantemente con ciclosporina o con otros inhibidores de la p-glicoproteína (p.ej., ketoconazol).

XI. EFECTOS ADVERSOS

JANUVIA fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados tanto en monoterapia como en el tratamiento combinado, con una incidencia de discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas clínicas similar a placebo.

En cuatro estudios clínicos controlados con placebo tanto de monoterapia (uno de 18 y otro de 24 semanas de duración) como de tratamiento combinado de adición con metformina o pioglitazona (ambos de 24 semanas de duración), 1,082 pacientes fueron tratados con 100 mg una vez al día de JANUVIA y 778 recibieron placebo. (Dos de estos estudios también incluyeron 456 pacientes tratados con 200 mg diarios de JANUVIA, el doble de la dosis diaria recomendada.) No se reportó ninguna reacción adversa relacionada con el medicamento que

ocurriera con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que recibieron JANUVIA 100 mg. En general, el perfil de seguridad de la dosis de 200 mg diarios fue similar al de la dosis de 100 mg diarios.

En un análisis combinado, predeterminado, de los estudios mencionados anteriormente, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia en los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg fue similar a la del placebo (1.2% vs. 0.9%). La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA y con placebo fueron: dolor abdominal (JANUVIA, 2.3%; placebo, 2.1%), náusea (1.4%, 0.6%), vómito (0.8%, 0.9%), y diarrea (3.0%, 2.3%).

En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia sintomática; una medición simultánea de la glucosa no fue requerida.

Tratamiento combinado de adición a sulfonilurea: En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de JANUVIA 100 mg en combinación con glibemipirida o con glibemipirida y metformina (JANUVIA, n= 222; placebo, n= 219) la reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (JANUVIA 9.5%, placebo 0.9%).

Tratamiento combinado de adición a metformina y un agonista del PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de JANUVIA 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (JANUVIA, n= 170; placebo, n= 92) el reporte de reacciones adversas relacionadas con el medicamento a través del primer periodo de tiempo a la semana 18 en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (JANUVIA, 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%). Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas hasta la semana 54 en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (2.4%, 0.0%), hipoglucemia (2.4%, 0.0%), infecciones 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%).

Tratamiento inicial en combinación con metformina: En un estudio factorial, controlado con placebo de 24 semanas de tratamiento inicial con sitagliptina 100 mg en combinación con metformina 1,000 mg ó 2,000 mg diarios (administrados como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg ó 1,000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (n= 372) y más comúnmente que en los pacientes tratados con metformina sola (n= 364), fueron: diarrea (sitagliptina más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%) y cefalea (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglucemia fue 1.1% en los pacientes que recibieron sitagliptina combinada con metformina y 0.5% en los pacientes que recibieron solo metformina.

Tratamiento inicial en combinación con un agonista del PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de tratamiento inicial con JANUVIA a dosis de 100 mg diarios en combinación con pioglitazona 30 mg diarios, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA más pioglitazona (n= 261) y más comúnmente que en los pacientes tratados solo con pioglitazona (n= 259) fue disminución (asintomática) de la glucosa sanguínea (JANUVIA con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0.4% en los pacientes que recibieron JANUVIA en combinación con pioglitazona y 0.8% en los pacientes que recibieron pioglitazona.

Tratamiento en combinación con insulina: En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, de JANUVIA 100 mg en combinación con dosis estables de insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA (n= 322) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (n= 319) fueron: hipoglucemia (JANUVIA, 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y cefalea (1.2%, 0.0%). En otro estudio de 24 semanas en pacientes que estaban recibiendo JANUVIA como tratamiento agregado mientras se encontraba en intensificación de la insulina (con o sin metformina), no se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento, que ocurrieran con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

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 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para control). Ver también TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular a continuación. (Ver **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *Pancreatitis*)

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el electrocardiograma en los pacientes tratados con JANUVIA.

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 JANUVIA, 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 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 ≥ 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 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 JANUVIA como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, adicionalmente se han identificado las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable 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 síndrome Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS**, *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 ampoloso (ver **PRECAUCIONES**, penfigoide ampoloso); infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis; constipación, vomito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades y lumbalgia, prurito.

XI.a. Hallazgos en las pruebas de laboratorio

La incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante los estudios clínicos se encontró un pequeño aumento del recuento de glóbulos blancos (aproximadamente una diferencia de 200 glóbulos blancos/ μ l en comparación con placebo; promedio inicial, aproximadamente 6,600 glóbulos blancos/ μ l), debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación fue vista en la mayoría pero no en todos los estudios. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

XII. SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos controlados en personas sanas, dosis únicas de hasta 800 mg de JANUVIA fueron generalmente bien toleradas. En un estudio con dosis de 800 mg de JANUVIA se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes, (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). No hay ninguna experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En los estudios de fase I de dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento con dosis de JANUVIA de hasta 600 mg diarios por periodos de hasta 10 días y 400 mg diarios por periodos de hasta 28 días.

Si ocurre una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte usuales, como retirar del tracto digestivo el material no absorbido, emplear monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instituir un tratamiento de soporte si es necesario.

Sitagliptina se dializa modestamente. En los estudios clínicos, se extrajo aproximadamente 13.5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de tres a cuatro horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

XIII. DISPONIBILIDAD

Caja con 14 o 28 comprimidos con 25, 50 o 100 mg de sitagliptina

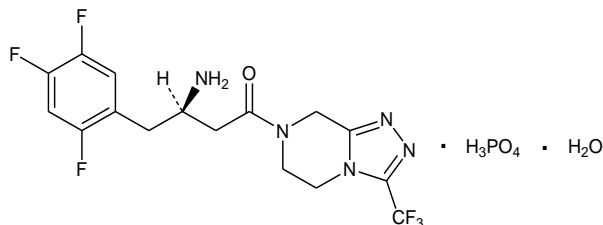
XIV. ALMACENAJE

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

xv. QUÍMICA

JANUVIA comprimidos recubiertos contiene fosfato de sitagliptina, un inhibidor selectivo, potente, activo por vía oral de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), el cual se describe químicamente como: 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]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 en acetato de isopropilo.

xvi. COMPOSICIÓN

xvi.a. *Ingredientes activos*

Cada comprimido recubierto de JANUVIA contiene 32.13, 64.25, o 128.5 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado, el cual es equivalente a 25, 50, o 100 mg, respectivamente, de base libre.

xvi.b. *Ingredientes inactivos*

Cada comprimido recubierto de JANUVIA contiene los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro (fosfato de calcio hidrógeno, anhidro), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. Además, la película de la cubierta contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol (macrogol), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

xvii. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en diabetes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

xvii.a. *Mecanismo de acción*

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 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 A_{1c} (HbA_{1c}) 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.

XVII.b. Farmacocinética

La farmacocinética de la sitagliptina ha sido determinada extensamente en personas sanas y en pacientes con diabetes tipo 2. Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a personas sanas, la sitagliptina fue absorbida rápidamente y alcanzó concentraciones máximas en el plasma ($T_{\text{máx}}$ medio) una a cuatro horas después. El área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática aumentó en proporción con la dosis. Tras una dosis única de 100 mg a voluntarios sanos, el promedio de AUC plasmática de la sitagliptina fue 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, la $C_{\text{máx}}$ fue 950 nM, y la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) fue 12.4 horas. En el estado de equilibrio tras la administración de dosis de 100 mg, el AUC plasmática de la sitagliptina aumentó 14% aproximadamente en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación del AUC de la sitagliptina en un mismo sujeto y entre sujetos fueron pequeños (5.8% y 15.1%, respectivamente). La farmacocinética de la sitagliptina fue generalmente similar en las personas sanas y en los pacientes con diabetes tipo 2.

XVII.b.1. Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente 87%. Como la co administración con una comida alta en grasas no tuvo ningún efecto sobre su farmacocinética, JANUVIA se puede administrar con o sin alimentos.

XVII.b.2. Distribución

El promedio de volumen de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a personas sanas es de aproximadamente 198 litros. El porcentaje de sitagliptina que se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas es bajo (38%).

XVII.b.3. Metabolismo

La sitagliptina es eliminada principalmente sin cambio con la orina, y su metabolismo es una vía menor. Aproximadamente 79% de la sitagliptina es excretada sin cambio con la orina.

Después de una dosis oral de sitagliptina marcada con [¹⁴C], aproximadamente 16% de la radiactividad fue excretada como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron sólo trazas de seis metabolitos, y no se prevé que contribuyan a la actividad inhibidora de la sitagliptina sobre la DPP-4 plasmática. Los estudios *in vitro* indicaron que la principal enzima causante del metabolismo limitado de la sitagliptina fue la CYP3A4, secundada por la CYP2C8.

XVII.b.4. Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina a personas sanas, aproximadamente 100% de la radiactividad fue eliminada con las heces (13%) y con la orina (87%) durante la semana siguiente. Después de una dosis oral de 100 mg, la semivida terminal aparente de la sitagliptina fue de 12.4 horas aproximadamente y la depuración renal fue de 350 ml/min aproximadamente.

La eliminación de la sitagliptina ocurre principalmente por excreción renal, con secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato para el transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3), el cual podría intervenir en su eliminación renal. No se ha determinado la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. Ésta es también un sustrato de la p- glicoproteína, que también podría mediar en su eliminación renal. Sin embargo, la ciclosporina, que es un inhibidor de la p- glicoproteína, no disminuyó la depuración renal de la sitagliptina.

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.
- 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 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.