

JANUMET®

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

CONTRAINDICACIONES¹

JANUMET está contraindicado en pacientes con:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES¹

General

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

Pancreatitis aguda

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

Acidosis láctica

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

Diagnóstico

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

Función renal

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

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

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

Hipoglucemia

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

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Penfigoide ampolloso

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

Cirugía

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

Administración de contrastes yodados

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

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

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

Combinaciones que requieren precauciones de uso

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

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

Efectos de otros medicamentos sobre la Sitagliptina

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

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

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

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

Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

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

toxicidad por digoxina cuando se administran de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Sitagliptina y metformina

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

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

[†]Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

[†]Ver sección Advertencias y Precauciones

[†]Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Sitagliptina

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

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

Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso post-comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247- 0800-444-8694 Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

1. Información para prescribir JANUMET®, aprobada por ANMAT por disposición N°10928_20-OCT-2017

Antes de prescribir JANUMET®, consulte la información para prescribir completa.

