

JANUMET XR®

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

CONTRAINDICACIONES¹

JANUMET XR está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad o insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 mL/min);
2. Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal como compromiso cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio), sepsis, deshidratación, etc.
3. Hipersensibilidad conocida a la sitagliptina fosfato, metformina clorhidrato o a cualquiera de los excipientes.
4. Cetoacidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

JANUMET XR debe interrumpirse temporalmente en pacientes que están recibiendo administración intravascular de materiales de contraste yodados, debido a que el uso de estos productos puede resultar en una alteración aguda de la función renal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Pancreatitis

Hubo reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante. 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. Si se sospecha de pancreatitis, JANUMET XR y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse.

Monitoreo de la función renal

Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir JANUMET XR. En pacientes de edad avanzada, JANUMET XR se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquellos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular.

Antes de comenzar el tratamiento con JANUMET XR y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar JANUMET XR si se presentan evidencias de deterioro renal.

Uso en combinación con medicamentos que causan hipoglucemia

Se sabe que los medicamentos antidiabéticos del tipo de la sulfonilurea o la insulina pueden causar hipoglucemia. Por lo tanto, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada cuando se toman estos medicamentos en combinación con JANUMET XR.

Sitagliptina fosfato

Uso en combinación con medicamentos que causan hipoglucemia

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con agentes que no son conocidos por causar hipoglucemia (por ejemplo, metformina y agonistas PPAR γ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo.

Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET XR. 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. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con precisión la frecuencia. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUMET XR.

Penfigoide Ampolloso

Han sido reportados casos post-comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes típicamente se recuperaron bajo tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y después de la interrupción del inhibidor de DPP-4. Diga a los pacientes que se pongan en contacto con su médico al desarrollar ampollas o erosiones de la piel durante el tratamiento con JANUMET XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender JANUMET XR y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET XR (sitagliptina/ metformina clorhidrato de liberación prolongada). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/L), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con un anion gap incrementado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 μ g/mL.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que recibían clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos por cada 1.000 paciente-años, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1.000 paciente-años). En más de

20.000 paciente-años de exposición a metformina en ensayos clínicos, no hubo ningún informe de acidosis láctica. Los casos que se informaron se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluidos aquellos tanto con enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/ quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquéllos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que reciban metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores si su clearance de creatinina no se conoce o no es normal, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico.

El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender y el paciente debe ser hospitalizado. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre, y el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre.

La presentación de niveles de lactato en plasma venoso en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, u obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra.

Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un

clearance de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente.

Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Hipoglucemia

En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban solamente metformina, pero puede ocurrir ante incorporación deficiente de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o malnutridos, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes β -adrenérgicas.

Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina

Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, o resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, se deben utilizar con precaución.

Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de yodo (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular)

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 XR 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.

Estados de hipoxia

Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociadas con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerrenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con JANUMET XR, el medicamento se debe discontinuar de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos

El uso de JANUMET XR debe suspenderse temporalmente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir

sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal.

Consumo de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciban JANUMET XR se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica.

Función hepática deteriorada

Dado que contar con una función hepática deteriorada se asoció a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de JANUMET XR en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas.

Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B12. En pacientes bajo tratamiento con JANUMET XR se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente.

Ciertos individuos (aquéllos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B12 en suero a intervalos de dos a tres años.

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 XR 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, JANUMET XR debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control del nivel de glucemia

Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporaria del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender JANUMET XR y administrar insulina en forma temporaria. JANUMET XR se puede reinstaurar después de resuelto el episodio agudo.

Uso en niños y adolescentes

No se estableció ni la seguridad ni la efectividad de JANUMET XR ni de uno de sus componentes, sitagliptina, en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en personas de edad avanzada

Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal JANUMET XR debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de acidosis láctica asociada a la metformina, particularmente en los ancianos.

Sitagliptina fosfato

En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal.

En general, JANUMET XR debe tomarse junto con la cena. Las reacciones adversas gastrointestinales de la metformina pueden reducirse parcialmente por administración junto con los alimentos. Adicionalmente se anticipa que la biodisponibilidad de la metformina de liberación prolongada se reduce cuando se administra con el estómago vacío. Esto podría hacer que el control diabético sea más difícil. Se tiene que considerar que la biodisponibilidad de la metformina de liberación inmediata se reduce por la administración concomitante de alimentos - en contraste con la metformina de liberación prolongada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Sitagliptina y metformina

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 medicamentosas de farmacocinética con JANUMET XR. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de JANUMET XR, sitagliptina y metformina.

Sitagliptina fosfato

En estudios de interacción medicamentosa, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoformas CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni que induzca a CYP3A4.

Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2.

Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El AUC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina Gliburida

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinámica tornan incierta la importancia clínica de dicha interacción.

Furosemida

Un estudio de interacción medicamentosa metformina-furosemida de dosis única en sujetos sanos demostró que los parámetros de farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. Furosemida incrementó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin que se registrara ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se la administró con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida resultaron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se la administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No se dispone de ninguna información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

Nifedipina

Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el AUC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina.

Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina

tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre entera máximas de metformina, y un aumento de 40% en el AUC plasmática y de sangre entera de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de JANUMET XR y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal.

Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales cálcicos, e isoniazida. Cuando tales drogas se administren a un paciente que reciba JANUMET XR, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas al ser coadministrados en estudios de interacción de dosis únicas.

Metformina prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y tiene, por lo tanto, una menor probabilidad de interactuar con fármacos que se unen altamente a las proteínas, como ser salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, comparado con las sulfonilureas, las cuales se unen en forma extensa a las proteínas séricas.

EMBARAZO/LACTANCIA

EMBARAZO

No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con JANUMET XR o sus componentes individuales en mujeres embarazadas; por lo tanto, se desconoce la seguridad de JANUMET XR en mujeres embarazadas. JANUMET XR, tal como los demás agentes antihiperoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo.

LACTANCIA

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No hay estudios sobre los efectos de JANUMET XR sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Sin embargo, no se espera que JANUMET XR afecte a la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

REACCIONES ADVERSAS

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de JANUMET XR, pero se ha demostrado la bioequivalencia de JANUMET XR con la administración conjunta de sitagliptina y metformina de liberación prolongada.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la combinación de sitagliptina y metformina de liberación prolongada fue generalmente bien tolerada. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la de los pacientes que recibieron la combinación de placebo y metformina.

Las frecuencias se definen como: frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; infrecuente $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; muy raras $< 1/10000$.

Terapia de combinación de sitagliptina y metformina

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, los pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio recibieron sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día. Las reacciones adversas relacionadas con las drogas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron terapia de combinación (y mayor que en los pacientes que recibieron placebo) se muestran a continuación:

Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuentes: hipoglucemia

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea, náuseas, dispepsia, flatulencia, vómitos

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina añadida a la terapia con metformina, 464 pacientes tratados con metformina fueron tratados con sitagliptina 100 mg una vez al día y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. La reacción adversa relacionada con la droga reportada que se produjo con una incidencia de $\geq 1\%$ y superior al placebo en los pacientes que recibieron sitagliptina y metformina es la siguiente:

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: náuseas

Reacciones adversas gastrointestinales e hipoglucemia

En los estudios controlados con placebo de la terapia de combinación con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglucemia (independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en los pacientes tratados con metformina y placebo. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en los pacientes tratados con metformina sola. Ver la Tabla.

| Tabla 6 Reacciones adversas gastrointestinales pre-especificadas e hipoglucemia (independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes tratados con la terapia combinada | | | | | | |
|---|---|--------------------------|-------------------------------------|---|--|---|
| | Número de pacientes (%) | | | | | |
| | Estudio de sitagliptina y metformina en pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio | | | | Estudio de sitagliptina adicionado a una terapia de combinación con metformina | |
| | Placebo | Sitagliptina 100 mg q.d. | Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. †† | Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. †† | Placebo y Metformina ≥1500 mg diario | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diaria |
| | 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) |
| Nauseas | 2 (1,1) | 2 (1,1) | 20 (5,5) | 18 (4,8) | 2 (0,8) | 6 (1,3) |
| Vómitos | 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 análisis de dolor abdominal del estudio de pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio se incluyó a los pacientes con malestar abdominal.

†† Datos agrupados de los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.

En todos los estudios se consideraron todas las reacciones adversas de hipoglucemia, incluidos las no documentadas por la medición de la glucosa.

Sitagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina 100 mg por día añadido al tratamiento combinado de glimepirida ≥ 4 mg al día y metformina ≥ 1500 mg al día, las reacciones adversas relacionadas con la droga notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N = 116) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo (N = 113) se muestran a continuación:

Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuentes: hipoglucemia

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: estreñimiento

No hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluido el intervalo QTc) con el tratamiento de sitagliptina más metformina.

Sitagliptina en combinación con metformina e insulina

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina 100 mg añadida al tratamiento combinado con metformina ≥ 1500 mg al día e insulina de dosis estable, la única reacción adversa notificada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N = 229) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo (N = 233) fue hipoglucemia (sitagliptina, 15,3%; placebo, 8,2%). Estas frecuencias incluyen todas las reacciones adversas independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad. Especialmente para las tasas de hipoglucemia se debe considerar que todos los pacientes que recibieron sitagliptina o placebo fueron también tratados con insulina y parcialmente con metformina. En otro estudio de 24 semanas de pacientes que reciben sitagliptina como tratamiento adicional mientras se someten a la intensificación de la insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas notificadas en $\geq 1\%$ en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina (N = 285) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo y metformina (N = 283) fueron: estreñimiento (sitagliptina y metformina, 1,4%; placebo y metformina, 1,1%), diarrea (4,9%, 2,5%), vómitos (3,2%, 1,1%), edema periférico (2,1%, 1,4%), pirexia (1,1%, 0,4%), bronquitis (1,4%, 1,1%), celulitis (1,4%, 1,1%), faringitis (1,8%, 1,1%), infección del tracto respiratorio superior (4,2%, 1,4%), disminución del

clearance de creatinina (1,1%, 0,0%), dolor musculoesquelético (1,4%, 1,1%), mialgias (1,1%, 0,7%), nefrolitiasis (1,1%, 0,4%) y tos (2,8%, 1,8%). Estas frecuencias incluyen todas las reacciones adversas independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad. Además, la incidencia de hipoglucemia fue 24,9% para los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y 37,8% para los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina.

Reacciones adversas establecidas con sitagliptina

No hubo reacciones adversas relacionadas con la droga que ocurrieran con la incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina.

Reacciones adversas establecidas con metformina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica

Muy raros: Reducción de los niveles de vitamina B12

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raras: Acidosis láctica (incidencia de 3 casos/100.000 pacientes por año).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Gusto metálico (3%)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales como vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, falta de apetito. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente.

Trastornos hepatobiliares

Casos individuales: pruebas anormales de función hepática, por ejemplo aumento de las transaminasas y hepatitis (reversible después de la interrupción de la terapia)

Piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

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 fueron añadidos a la atención habitual. La población del estudio incluyó un total de 2004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1034 tratados con placebo). La incidencia global de reacciones adversas graves en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% en los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% en los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% en los pacientes tratados con sitagliptina y 1,5% en los pacientes tratados con placebo). En general el perfil de reacciones adversas en pacientes ≥ 75 años de edad fue similar al de la población general.

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 usando 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 pancreatitis, confirmada por un comité de adjudicación, fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de tumores malignos, confirmada por un comité de evaluación, fue de 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis

En un análisis combinado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyó datos de 10246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N = 5429) o en el correspondiente control (activo o placebo) (N = 4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año de sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para el control).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso postcomercialización de JANUMET XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET XR. Estas reacciones se han reportado cuando JANUMET XR o sitagliptina se han utilizado solos y/o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que dichas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea, condiciones exfoliativas de piel como el síndrome de Stevens-Johnson; pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de la función renal incluyendo falla renal aguda (que a veces requiere diálisis); penfigoide ampolloso; infecciones del tracto respiratorio superior; nasofarigintis; constipación; vómitos; cefalea; artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda; prurito.

Pruebas de laboratorio

Sitagliptina fosfato

La incidencia de alteraciones en la pruebas de laboratorio observada fue similar tanto para pacientes tratados con sitagliptina y metformina como para pacientes que recibieron placebo y metformina. En los estudios clínicos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos (RGB) debido a un aumento en el recuento de neutrófilos (aproximadamente 200 células/ μ l de diferencia en el RGB vs. Placebo; promedio basal RGB aproximadamente 6600 células/ μ l). Esta observación se observó en la mayoría de los estudios pero no en todos. Dicho cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Clorhidrato de metformina

En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, se observó, en aproximadamente el 7% de los pacientes, una disminución por debajo del nivel normal de vitamina B12 sérica, sin manifestaciones clínicas. Dicha disminución, debida posiblemente a una alteración en la absorción de vitamina B12 por el complejo

vitamina B12-factor intrínseco, es raramente asociada con anemia siendo aparentemente rápidamente reversible al discontinuar la administración de metformina o al emplear suplementos de vitamina B12 (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina).

DATOS PRECLINICOS

Sitagliptina y metformina

Se han realizado estudios toxicocinéticos y de toxicidad oral preclínicos en perros con sitagliptina y metformina administrados conjuntamente.

En un estudio de toxicidad oral de dieciséis semanas, se administraron a perros hembras 20 mg/kg/día de metformina, solo o en combinación con 2, 10, o 50 mg/kg/día de sitagliptina. Se observaron ataxia transitoria y/o temblores en el grupo de tratamiento de combinación a dosis alta. Estos signos se consideraron como un efecto de la sitagliptina, ya que fueron vistos en estudios previos en perros con sitagliptina sola dosis de 50 mg/kg/día. En este estudio el nivel sin efecto de cambios relacionados con el tratamiento fue de 10 mg/kg/día de sitagliptina más 20mg/kg/día de metformina, que proporcionó una exposición sistémica a sitagliptina aproximadamente 6 veces mayor que en los pacientes tratados con 100 mg/día de sitagliptina y una exposición sistémica a metformina aproximadamente 2,5 veces mayor que en los pacientes tratados con 2000 mg/día de metformina.

No se han realizado estudios en animales con productos combinados en JANUMET XR para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis, el deterioro de la fertilidad o los efectos sobre la reproducción. Los siguientes datos son resultados de los estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

En estudios no clínicos en ratas se observaron efectos sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores al nivel de exposición máximo en humanos, lo que indica poca relevancia para el uso humano. No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica o mutagénica en estudios preclínicos de seguridad.

En una serie de estudios de toxicidad con dosis repetidas en perros, las dosis de 2, 10 y 50 mg/kg/día fueron testadas durante un máximo de 53 semanas. No se encontraron efectos después de 53 semanas de tratamiento con una dosis de 10 mg/kg/día, o aproximadamente 6 veces el nivel de exposición humana a la dosis humana recomendada en adultos de 100 mg/día. En perros tratados con 50 mg/kg/día de sitagliptina (aproximadamente 26 veces la dosis humana), se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblores, disminución de la actividad, y/o postura encorvada. Además, en los estudios de toxicidad de 14 y 27 semanas se observó histológicamente una degeneración muy leve a leve del músculo esquelético a la dosis de 50 mg/kg/día. Sin embargo, en el estudio de toxicidad de 53 semanas no se encontró degeneración del músculo esquelético, lo que indica la falta de reproducibilidad o la progresión de este cambio con el aumento de la duración del tratamiento.

El NOEL en el estudio de 53 semanas fue determinado a una exposición sistémica (10 mg/kg/día) 5 veces mayor que en el estudio de 27 semanas (2 mg/kg/día). Se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral adicionales de 3 meses en los monos rhesus y cynomologus. El estudio de 3 meses en el rhesus se realizó para evaluar el potencial

de la sitagliptina a causar lesiones en la piel o toxicidad renal, con evaluaciones limitadas a la piel y el riñón. A los monos se les administró hasta 100 mg/kg/día de sitagliptina (28 veces la exposición sistémica luego de una dosis clínica de 100 mg/día). No hubo hallazgos antemortem o postmortem relacionados con el tratamiento. En los 3 meses estudio de toxicidad oral en monos cynomologus, se llevaron a cabo evaluaciones completas de rutina. A los animales se les administraron dosis de hasta 100 mg/kg/día de sitagliptina (27 veces la exposición sistémica luego de una dosis clínica de 100 mg/día). No hubo hallazgos antemortem o postmortem relacionados con el tratamiento.

La sitagliptina no fue carcinogénica en ratones cuando se administró por vía oral durante 2 años a una dosis máxima tolerada de 500 mg/kg/día. Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra a las que se administraron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos en los machos a dosis alta y carcinomas hepáticos en las hembras a dosis altas. Esta dosis en ratas se traduce en aproximadamente 58 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada en adultos de 100 mg/día. Este nivel de dosis se asoció con hepatotoxicidad en ratas. El nivel sin efecto observado para la inducción de la neoplasia hepática fue de 150 mg/kg/día, aproximadamente 19 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada de 100 mg/día. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas fue probablemente secundario a la toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. La importancia clínica de estos hallazgos para los seres humanos es desconocida.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 1.000 mg/kg al día (hasta aproximadamente 100 veces la exposición humana basada en la dosis humana diaria recomendada en adultos de 100 mg/día) antes y durante el apareamiento.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en las crías de ratas expuestas a dosis orales de 1000 mg/kg/día. El nivel sin efecto observado para los efectos sobre el desarrollo fue de 250 mg/kg/día (32 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada de 100 mg/día). La sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes. No se realizaron estudios con sitagliptina, metformina y sulfonilurea.

Clorhidrato de metformina

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Sitagliptina fosfato

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 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 por día durante periodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante periodos de hasta 28 días.

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.

Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. 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.

Clorhidrato de metformina

Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica. Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones de hemodinamia. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado.

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 XR®, aprobada por ANMAT por disposición N°10928_20-OCT-2017**

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