



Nº Ref.:MT861605/17

GZR/KTV/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 9164/17

Santiago, 16 de mayo de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Carlos Patricio Dufeu Troncoso, Responsable Técnico y D. Carlos Alberto Cicogna, Representante Legal de Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC, ingresada bajo la referencia Nº MT861605, de fecha de 23 de febrero de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO), Registro Sanitario Nº F-21604/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 23 de febrero de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-21604/14 del producto farmacéutico JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017022379244927, emitido por Tesorería General de la República con fecha 23 de febrero de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO)**, registro sanitario Nº F-21604/14, concedido a Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC, el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



	ENTREGA DE DOCUMENTOS	Versión 2
		Ult. Versión 05/04/2016
SECCIÓN GESTIÓN DE TRAMITES	RG - 05 - IT - 664 - 00 - 001	1 de 1

FECHA: 23.05.17

NOMBRE DE LA EMPRESA: MSD

RETIRADO POR: Juan Díaz Canales

RUT: 7606984-0 FIRMA: [Signature]

TELEFONO: 22658800

DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

✓ REF: RG58990/14/1	RES/CER/OFIC/GUIA	2422
✓ REF: MT861582/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9162
✓ REF: MT861597/17/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9163
✓ REF: MT861605/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9164
✓ REF: MT861615/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9165
✓ REF: MT861621/17/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9166
✓ REF: MT861631/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9167
✓ REF: MT861638/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9168
✓ REF: MT861591/17/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9268
✓ REF: MT861604/12/1	RES/CER/OFIC/GUIA	9269

OTROS: _____

ENTREGADO POR: M. Lizama

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PC-MK0431A-T-122016

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
1-6 MAYO 2017	
N° Ref.:	MT861605/17
N° Registro:	F-21604/14
Firma Profesional:	[Firma]

Janumet®
(sitagliptina/metformina clorhidrato)
Comprimidos Recubiertos
Janumet® XR
(sitagliptina/metformina clorhidrato) **Comprimidos de liberación prolongada)**

I. CLASE TERAPÉUTICA*JANUMET y JANUMET XR*

JANUMET (sitagliptina/metformina clorhidrato) y JANUMET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada) combinan dos agentes antihiperlipémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2: el sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y el metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

JANUMET y JANUMET XR contienen sitagliptina y metformina clorhidrato. JANUMET comprimidos recubiertos consiste de sitagliptina y una formulación de liberación inmediata de metformina, y JANUMET XR comprimidos recubiertos consiste de sitagliptina y una formulación de liberación prolongada de metformina.

Sitagliptina

El sitagliptina es un inhibidor oralmente activo, potente y altamente selectivo 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 potenciadores de la incretina. 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, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés). Las incretinas son parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de la glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, dando lugar a la reducción de la producción hepática de glucosa. Este mecanismo se diferencia del mecanismo visto con las sulfonilureas; las sulfonilureas causan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede llevar a la hipoglicemia inducida por sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y a concentraciones terapéuticas no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9. La sitagliptina difiere en su estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR γ), inhibidores de alfa-glucosidasa y análogos de la amilina.

Metformina Clorhidrato

La metformina es un agente antihiperglicémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de otras clases de agentes antihiperglicémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización de la glucosa periférica. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglicemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en personas normales (excepto en circunstancias especiales, ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*) y no causa hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece invariable, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina en plasma durante todo el día realmente pueden disminuir.

II. INDICACIONES

JANUMET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina sea apropiado.

JANUMET XR está indicado en adultos como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina de liberación prolongada sea apropiado.

JANUMET XR no ha sido estudiado en pacientes con un historial de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo para el desarrollo de pancreatitis durante el uso de JANUMET XR.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General:

La dosificación de la terapia antihiperglicémica con JANUMET o JANUMET XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina. La terapia de combinación inicial o el mantenimiento de la terapia de combinación debe ser individualizada y se deja a la discreción del proveedor de la atención médica.

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

JANUMET XR debe administrarse una vez al día con una comida, de preferencia por la noche. La dosis debe intensificarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) debidos a la metformina. Además, la administración de JANUMET XR con los alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Para preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben ser divididos, rotos, aplastados o masticados antes de tragarlos. Ha habido informes de JANUMET XR comprimidos disueltos de forma incompleta siendo eliminadas en las heces. No se sabe si

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

este material visto en las heces contiene fármaco activo. Si un paciente informa de ver comprimidos repetidamente en las heces, el médico debe evaluar la adecuación del control glicémico (ver INFORMACIÓN PARA PACIENTES.)

Recomendaciones para la Dosificación:

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

JANUMET se debe administrar dos veces al día con las comidas. JANUMET comprimidos recubiertos está disponible en las siguientes concentraciones:

50 mg sitagliptina/ 500 mg metformina clorhidrato
50 mg sitagliptina/ 850 mg metformina clorhidrato
50 mg sitagliptina/ 1000 mg metformina clorhidrato

JANUMET XR se debe administrar una vez al día con una comida, de preferencia por la noche. JANUMET XR comprimidos recubiertos están disponibles en las siguientes concentraciones:

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

Para los pacientes que utilizan los comprimidos recubiertos de 50 mg sitagliptina/ 500 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada o los comprimidos recubiertos de 50 mg sitagliptina/ 1000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada, se debe tomar dos comprimidos recubiertos juntos una vez al día. El comprimido recubierto de 100 mg sitagliptina/ 1000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada debe tomarse como un solo comprimido recubierto una vez al día.

Como Terapia Inicial:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuya hiperglicemia no está controlada adecuadamente solo con dieta y ejercicio, la dosis diaria total inicial recomendada de JANUMET o JANUMET XR es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato. Los pacientes con control glicémico inadecuado en estas dosis pueden ajustarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con metformina, hasta la dosis máxima de metformina diaria recomendada de 2000 mg.

Para pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia de metformina:

Para pacientes controlados inadecuadamente con metformina sola, la dosis total diaria inicial recomendada de JANUMET o JANUMET XR es de 100 mg de sitagliptina y la dosis prescrita previamente de metformina.

Para pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia de sitagliptina:

Para pacientes controlados inadecuadamente con sitagliptina sola, la dosis inicial recomendada de JANUMET o JANUMET XR es de 100 mg de sitagliptina y de 1000 mg de metformina clorhidrato. La dosis de metformina puede ser valorada como sea necesario para conseguir el control glicémico. Una escala gradual de la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con metformina deben ser considerados. Los pacientes que toman la monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada para la insuficiencia renal no deben cambiar a JANUMET o JANUMET XR (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, JANUMET o JANUMET XR puede ser iniciado en la dosis prescrita previamente de sitagliptina y metformina.

Pacientes tratados con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina:
Co-administración de JANUMET o JANUMET XR con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilureas) o insulina puede requerir dosis más ~~bajas~~ bajas del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de JANUMET o JANUMET XR en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiperlipemiantes orales y cambiados a JANUMET o JANUMET XR. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 debe hacerse con cuidado y con seguimiento apropiado, debido a que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUMET (sitagliptina/metformina clorhidrato) y JANUMET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada) están contraindicado en pacientes con:

1. Insuficiencia renal o disfunción renal, por ejemplo, como se sugiere por los niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL [hombres], $\geq 1,4$ mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también puede resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia.
2. Hipersensibilidad conocida al sitagliptina, metformina clorhidrato o a cualquier otro componente de JANUMET (ver **PRECAUCIONES**, *Sitagliptina*, *Reacciones de Hipersensibilidad* y **EFFECTOS SECUNDARIOS**, *Experiencia Post-comercialización*).
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética, con o sin coma.

JANUMET y JANUMET XR deben discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste yodados, puesto que el uso de dichos productos puede resultar en alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES**; *Metformina clorhidrato*).

V. PRECAUCIONES

JANUMET y JANUMET XR

JANUMET y JANUMET XR no deben usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo hemorragias fatales y no fatales o pancreatitis necrotizante (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**), en pacientes que están tomando sitagliptina. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de discontinuar la sitagliptina. Si hay sospecha de pancreatitis, JANUMET, JANUMET XR y otros productos medicinales potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir JANUMET o JANUMET XR. En pacientes con edad avanzada, JANUMET y JANUMET XR deben ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glicémico adecuado, ya que el envejecimiento puede ser asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥ 80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes de iniciar la terapia con JANUMET o JANUMET XR y en adelante al menos cada año, la función renal debe ser evaluada y verificada que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y se debe discontinuar JANUMET o JANUMET XR si se presenta evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina: Al igual que con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando se utilizaron sitagliptina y metformina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**). Por consiguiente, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina, podría ser considerada una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Sitagliptina

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de la terapia de combinación con agentes conocidos por no causar hipoglicemia (es decir, metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes tomando placebo. Como ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con insulina o sulfonilurea (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**). Por consiguiente, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina, podría ser considerada una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes de post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET y JANUMET XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que esas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar fiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses posteriores a la iniciación del tratamiento con sitagliptina, en algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUMET o JANUMET XR, evalúe por otras causas potenciales para el evento e instituya tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **EFFECTOS SECUNDARIOS**, *Experiencia Post-comercialización*).

Penfigoide buloso: Se han notificado casos postcomercialización de penfigoide buloso con el uso de inhibidores de DPP-4, que requieren hospitalización. En los casos notificados, los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

descontinuación del inhibidor de DPP-4. Diga a los pacientes que informen del desarrollo de ampollas u erosiones mientras reciben JANUMET o JANUMET XR. Si se sospecha penfigoide buloso, se debe suspender JANUMET o JANUMET XR y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Metformina clorhidrato

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET (sitagliptina/metformina clorhidrato) o JANUMET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada); cuando esto ocurre, es fatal en aproximadamente 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en la sangre (> 5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del anión gap, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como la causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma > 5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes por año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes por año). En la exposición a metformina en más de 20.000 pacientes por año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por el uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años de edad, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de depurar el lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del metformina clorhidrato en el metabolismo del lactato. Además, la metformina debe descontinuarse temporalmente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar, mialgias, dificultad para respirar, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede estar asociado hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe estar instruido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

para notificar inmediatamente al médico si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si son indicados, pH sanguíneo, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados al medicamento. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

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

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

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que esté tomando metformina, debe discontinuarse el medicamento inmediatamente y se debe instaurar con prontitud medidas generales de apoyo. Debido a que el metformina clorhidrato es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo resulta en la reversión rápida de los síntomas y la recuperación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: Se debe usar con precaución los medicamentos concomitantes que puedan afectar la función renal o resultar en un cambio hemodinámico significativo o que puedan interferir con la disposición de la metformina, tales como los medicamentos catiónicos que son eliminados por secreción tubular renal (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**, *Metformina clorhidrato*).

Estudios radiológicos que involucren el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravasculares): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden producir una alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica cualquier estudio de ese tipo, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET o JANUMET XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderlo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarlo solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y comprobada que esta está normal.

Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (shock) originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y pueden causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están en terapia con JANUMET o JANUMET XR, el medicamento debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET o JANUMET XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y líquidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal haya sido evaluada como normal.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico, mientras están recibiendo JANUMET o JANUMET XR.

Insuficiencia hepática: Dado que la insuficiencia hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET o JANUMET XR deben evitarse generalmente en pacientes con evidencia de hepatopatía clínica o de laboratorio.

Niveles de vitamina B₁₂: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de Vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a una interferencia con la absorción de B₁₂ a partir del complejo del factor intrínseco-B₁₂, es, sin embargo, muy raramente asociado con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o del suplemento de Vitamina B₁₂. Se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual en los pacientes que toman JANUMET o JANUMET XR, y se debe investigar y manejar apropiadamente cualquier otra anomalía aparente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B₁₂. En estos pacientes pueden ser útiles las mediciones de rutina de Vitamina B₁₂ en suero en intervalos de dos a tres años.

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

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético es expuesto a estrés, tal como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir la pérdida temporal del control glicémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET o JANUMET XR y administrar temporalmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET o JANUMET XR una vez resuelto el episodio agudo.

VI. EMBARAZO*JANUMET y JANUMET XR*

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

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET o JANUMET XR para evaluar los efectos en la reproducción. Los siguientes datos están basados en los hallazgos en los estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2000 mg basados en comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para metformina.

VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

No se han realizado estudios en animales que están en período de lactancia con los componentes combinados de JANUMET o JANUMET XR. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina son excretadas en la leche de ratas que están dando de lactar. No se sabe si la sitagliptina se excreta en la leche humana. Por lo tanto, JANUMET o JANUMET XR no deben ser usados por una mujer que está dando de lactar.

VIII. USO PEDIÁTRICO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se ha establecido la seguridad y efectividad de JANUMET o JANUMET XR en pacientes pediátricos menores de 18 años.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

JANUMET y JANUMET XR

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

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Se sabe que la metformina es excretada principalmente por el riñón y debido a que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con insuficiencia renal, solo debe usarse metformina en pacientes con función renal normal (ver **CONTRAINDICACIONES**).

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1000 mg b.i.d.) no alteró de manera significativa la farmacocinética ni de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción con otros medicamentos con JANUMET o JANUMET XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET y JANUMET XR, sitagliptina y metformina.

Sitagliptina

En estudios de interacción con otros medicamentos, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes: metformina, rosiglitazona, glibenclamida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Basados en estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. Basados en los datos *in*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o induzca el CYP3A4.

Se han realizado análisis farmacocinéticos de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que normalmente son administrados a los pacientes con diabetes tipo 2 que incluyen a los agentes reductores de colesterol (por ejemplo: estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-agregantes plaquetarios (por ejemplo: clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo: inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo: naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo: bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo: cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo: omeprazol, lansoprazol), y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo: sildenafil).

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

Metformina clorhidrato

Glibenclamida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y glibenclamida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y $C_{\text{máx}}$ de glibenclamida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de glibenclamida y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción con otros medicamentos de dosis única de metformina-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la $C_{\text{máx}}$ de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin un cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción con otros medicamentos de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo máximo ($T_{\text{máx}}$) y la vida media no fueron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre el nifedipino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Medicamentos catiónicos: Los medicamentos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que son eliminados por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para la interacción con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Dichas interacciones entre la metformina y la cimetidina oral han sido observadas en voluntarios sanos normales en estudios de interacción con otros medicamentos de metformina-cimetidina tanto de dosis únicas así como de dosis múltiples, con un aumento de 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y en sangre total y un aumento de 40% del AUC de metformina en plasma y en sangre total. No hubo un cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto en la farmacocinética de la cimetidina. Aunque dichas interacciones permanecen en teoría (excepto por la cimetidina), se recomienda un monitoreo cuidadoso de los pacientes y un ajuste de la dosis de JANUMET, JANUMET XR y/o del medicamento que interfiere, en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que son excretados a través del sistema secretor tubular renal proximal.

Otros: Algunos medicamentos tienden a producir hiperglicemia y pueden ocasionar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de canales de calcio e isoniazida. Cuando dichos medicamentos son administrados a un paciente que está recibiendo JANUMET o JANUMET XR, el paciente debe ser observado estrechamente para mantener el control glicémico adecuado.

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

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

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos secundarios reportados en pacientes que recibían la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en pacientes que recibían la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina

Terapia Inicial

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron terapia combinada (y mayores que las de los pacientes que recibieron placebo), procedentes de un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, de terapia inicial de sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina a 500 mg o 1000 mg dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 1 Terapia inicial con Combinación de Sitagliptina y Metformina: Reacciones Adversas Relacionadas Al Medicamento Reportadas en $\geq 1\%$ de los Pacientes que Recibieron la Terapia Combinada (y Mayores que las de los Pacientes que Recibieron Placebo)[†]				
	Número de Pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1,1)	0 (0,0)	12 (3,3)	13 (3,5)
Náusea	1 (0,6)	0 (0,0)	9 (2,5)	6 (1,6)
Dispepsia	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)	5 (1,3)
Flatulencia	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,3)
Vómito	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (1,1)
Dolor de cabeza	0 (0,0)	1 (0,6)	4 (1,1)	5 (1,3)
Hipoglicemia	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (0,5)	4 (1,1)

[†] Población con Intención de tratar.

^{††} Datos agrupados para los pacientes que recibieron la dosis más baja y más alta de metformina.

Terapia Combinada en adición a Metformina

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el que se agregó sitagliptina a una terapia en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día y 237 pacientes fueron administrados placebo con metformina. La única reacción adversa relacionada con el medicamento que se reportó que ocurrió con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que el placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1,1%; placebo y metformina, 0,4%).

Hipoglicemia y Experiencias Adversas Gastrointestinales

En los estudios controlados con placebo de terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglicemia (sin tener en cuenta la valoración de causalidad del investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación sitagliptina y metformina fue similar a la reportada para los pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preespecificadas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquella reportada para los pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 2 Hipoglicemia y Experiencias Adversas Gastrointestinales Pre-Especificadas (Sin Tener en Cuenta la Valoración de Causalidad del Investigador) Reportadas en Pacientes Que Recibieron Terapia Combinada [†]						
Número de Pacientes (%)						
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como Terapia Inicial				Estudio de Sitagliptina como Adición a Metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Placebo y Metformina ≥1500 mg diariamente	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diariamente
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464
Hipoglicemia	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)	6 (1,6)	5 (2,1)	6 (1,3)
Diarrea	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)	6 (2,5)	11 (2,4)
Náusea	2 (1,1)	2 (1,1)	20 (5,5)	18 (4,8)	2 (0,8)	6 (1,3)
Vómito	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)	8 (2,1)	2 (0,8)	5 (1,1)
Dolor Abdominal [†]	4 (2,3)	6 (3,4)	14 (3,8)	11 (3,0)	9 (3,8)	10 (2,2)

[†] En el estudio de terapia inicial, Malestar Abdominal fue incluido con Dolor Abdominal.

^{††} Los datos agrupados para los pacientes que recibieron la dosis más baja y más alta de metformina.

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia se basaron en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; no se requirió una medición concurrente de glucosa.

Sitagliptina en Combinación con Metformina y una Sulfonilurea

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas con sitagliptina 100 mg diarios adicionados a un tratamiento en curso combinado con glimepirida ≥4 mg diarios y metformina ≥1500 mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y que ocurrieron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=113) fue hipoglicemia (sitagliptina, 13,8%; placebo 0,9%) y estreñimiento (1,7%, 0,0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ

En un estudio controlado con placebo de 100 mg diarios de sitagliptina adicionados a un tratamiento en curso combinado con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas mediante el punto de tiempo primario en la Semana 18 en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2,4%; placebo, 0,0%), diarrea (1,8%, 1,1%), náuseas (1,2%, 1,1%), hipoglicemia (1,2%, 0,0%), y vómito (1,2%, 0,0%). Mediante la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2,4%, 0,0%), hipoglicemia (2,4%, 0,0%) infección del tracto respiratorio superior (1,8%, 0,0%), náuseas (1,2%, 1,1%), tos (1,2%, 0,0%), infección fúngica de la piel (1,2%, 0,0%), edema periférico (1,2%, 0,0%) y vómito (1,2%, 0,0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina.

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionado al tratamiento de combinación en curso con metformina ≥1500 mg diarios y dosis-estable de insulina, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en ≥ 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y que ocurrió con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10,9%; placebo, 5,2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que reciben sitagliptina como terapia adicional mientras se somete a la intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en ≥ 1% en los pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tratados con sitagliptina y metformina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo y metformina fue el vómito (sitagliptina y metformina, 1,1%; placebo y metformina, 0,4%).

Pancreatitis

En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyó datos de 10.246 pacientes aleatorios para recibir 100 mg de sitagliptina/ día (N=5429) o correspondientes al control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda sin adjudicación fue 0,1 por 100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para el control). Ver también *TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular, a continuación.* (Ver **PRECAUCIONES. Pancreatitis.**)

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

Reacciones Adversas Reportadas con Sitagliptina

No se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento, que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que estaban recibiendo sitagliptina.

Reacciones Adversas Reportadas con Metformina

Las reacciones adversas notificadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómitos, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas/vómitos.

TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular

El Ensayo de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por sus siglas en inglés) incluyó 7.322 pacientes tratados con JANUVIA, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la tasa de filtración glomerular inicial estimada (TFGe) fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos fueron agregados a la atención habitual dirigida a los estándares regionales para HbA1c y a los factores de riesgo CV. La población del 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 los eventos adversos serios en los pacientes que recibieron JANUVIA fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes pre-especificada 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) e insuficiencia 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 a la población en general.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 2,7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

incidencia de hipoglicemia severa fue 1,0% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis con adjudicación confirmada fue de 0,3% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad con adjudicación confirmada fue de 3,7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Post-comercialización

Reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-comercialización de JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET. Estas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina han sido utilizados solos y/o en combinación con otros agentes antihiperlipémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia fiablemente o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Reacciones de Hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, salpullido, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**, *Sitagliptina*, Reacciones de Hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (ver **PRECAUCIONES**, *Pancreatitis*); Penfigoide buloso (ver **PRECAUCIONES**, *Penfigoide buloso*); empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (a veces requiriendo diálisis); infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis; estreñimiento; vómito; dolor de cabeza; artralgia; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito.

Xia. Hallazgos De Pruebas De Laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo y metformina. Entre los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microlitro frente al placebo; media de referencia del recuento de leucocitos de aproximadamente 6600 células/microlitro) debido a un pequeño aumento en los neutrófilos. Esta observación fue vista en la mayoría pero no en todos los estudios. Este cambio en los parámetros de laboratorio no es considerado clínicamente relevante.

Metformina clorhidrato

En los ensayos clínicos controlados con metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B₁₂ en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a una interferencia con la absorción de Vitamina B₁₂ a partir del complejo factor intrínseco-B₁₂; es, sin embargo, muy raramente asociada con anemia, y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o del con suplemento de Vitamina B₁₂. (Ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*).

XII. SOBREDOSIS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron generalmente bien toleradas. Se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes, en un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay ninguna experiencia con dosis mayores de 800 mg en los estudios clínicos. En estudios de Fase I multidoses, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina con dosis de hasta 600 mg por día para periodos de hasta 10 días y 400 mg por día para periodos de hasta 28 días.

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

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5% de la dosis fue retirada durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Metformina clorhidrato

Ha ocurrido sobredosis de metformina clorhidrato, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se ha reportado hipoglicemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el metformina clorhidrato. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para retirar el medicamento acumulado de pacientes en quienes se sospeche sobredosis de metformina.

XIII. DESCRIPCIÓN

JANUMET Y JANUMET XR contiene sitagliptina y clorhidrato metformina.

Sitagliptina

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

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

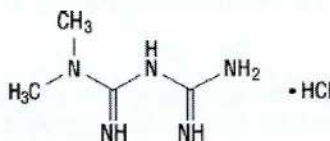


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Metformina Clorhidrato

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



El clorhidrato de metformina es un compuesto blanco a blanquecino, con una fórmula molecular de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es soluble libremente en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pK_a de metformina es 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es 6,68.

XIV. COMPOSICIÓN

XIVa. Ingredientes activos

JANUMET está disponible para la administración oral como comprimidos que contienen 64,25 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado y metformina clorhidrato equivalente a: 50 mg sitagliptina como base libre y 500 mg de metformina clorhidrato (JANUMET 50 mg/500 mg) o 850 mg de metformina clorhidrato (JANUMET 50 mg/850 mg) o 1000 mg de metformina clorhidrato (JANUMET 50 mg/1000 mg).

JANUMET XR

JANUMET XR consta de un núcleo de metformina de liberación prolongada recubierto con una capa de liberación inmediata de sitagliptina. La capa de sitagliptina se recubre con una película polimérica soluble que proporciona el enmascaramiento del sabor.

JANUMET XR está disponible para administración oral en forma de comprimidos que contienen 64,25 mg de fosfato de sitagliptina monohidrato (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base libre) y, o bien 500 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (JANUMET XR 50 mg / 500 mg), o 1000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (JANUMET XR 50 mg / 1000 mg). Además, JANUMET XR está disponible para la administración oral en forma de comprimidos que contienen 128,5 mg de monohidrato de fosfato de sitagliptina (equivalente a 100 mg de sitagliptina como base libre) y 1000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (100 mg / 1000 mg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
JANUMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

XIVb. Ingredientes inactivos**JANUMET**

Cada comprimido recubierto de JANUMET contiene los siguientes ingredientes inactivos: ~~celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio. Además la película de la cubierta contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

JANUMET XR

Todas las dosis de JANUMET XR contienen los siguientes ingredientes inactivos: ~~povidona, hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, galato de propilo, polietilenglicol, y Kaolín. JANUMET XR 50 mg / 500 mg contiene celulosa microcristalina como ingrediente inactivo adicional. Además, el recubrimiento de película contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, FD & C Blue # 2 / Indigo Carmine Aluminum Lake y cera de carnauba. JANUMET XR 50 mg / 1000 mg contiene el ingrediente inactivo adicional óxido de hierro amarillo.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

XV. EFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR U OPERAR MAQUINARIAS

No hay estudios con respecto al efecto de JANUMET y JANUMET XR en la habilidad para conducir automóviles o manejar maquinarias. Sin embargo, cuando maneje u opere maquinarias tenga presente que se han reportado casos de mareos y somnolencia con sitagliptina.

XVI. PRESENTACIÓN

JANUMET (sitagliptina /metformina clorhidrato) 50/500, 50/850 y 50/1000 está disponible en caja con 28 y 56 comprimidos recubiertos.

JANUMET XR (sitagliptina /metformina) 50/500, 50/1000 y 100/1000 está disponible en caja con 28 (100/1000) y 56 (50/1000) comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

La presentación 50/500 no se encuentra disponible en el país.

XVII. ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C.

**ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
ARCHIVO**

MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

N° REF.: MT861605/17