

Material exclusivo para el cuerpo médico

Continuar

I. CLASE TERAPÉUTICA

Las tabletas recubiertas de liberación prolongada JANUMET® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) combinan dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: fosfato de sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase biguanida.

Fosfato de sitagliptina

El fosfato de 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, péptido-1 análogo al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Las incretinas son parte del sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando los niveles de glucosa en la sangre son normales o elevados, la GLP-1 y la GIP incrementan la síntesis de insulina y la liberación desde las células pancreáticas beta. La GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón de las células pancreáticas alfa, reduciendo la producción de glucosa hepática. Este mecanismo es diferente del mecanismo visto con las sulfonilúreas; las sulfonilúreas causan liberación de insulina aún cuando los niveles de glucosa sean bajos, lo cual puede causar hipoglucemia inducida por sulfonilúrea 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 no inhibe a las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La sitagliptina se diferencia en su estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas gama del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), inhibidores de alfa-glucosidasa y análogos de la amilina.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos farmacológicos de acción son diferentes de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización de la glucosa periférica. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 o en personas normales (excepto en circunstancias especiales, ver **PRECAUCIONES, Clorhidrato de Metformina**), 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 a la insulina en plasma durante todo el día pueden disminuir realmente.

II. INDICACIONES

JANUMET® XR está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

JANUMET® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. terapia de triple combinación) como un complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de los dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

JANUMET® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR_γ (p.ej. tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR_γ

JANUMET® XR está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET® XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina

JANUMET® XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente con las comidas en la noche. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos gastrointestinales causados por metformina. Adicionalmente, la administración de JANUMET® XR con las comidas mejora la concentración de metformina en plasma.

Para conservar las propiedades de liberación prolongada, las tabletas no deben dividirse, romperse, triturarse o masticarse antes de ser ingeridas. Existen reportes de disolución incompleta de JANUMET® XR, las cuales han sido eliminadas en las heces. No se ha comprobado que este material presente en las heces contenga ingrediente activo. Si el paciente reporta repetidamente presencia de tabletas en las heces, el médico debe evaluar la pertinencia del control glicémico (Ver información para pacientes).

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de JANUMET® XR se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® XR se debe administrar una vez al día con las comidas, preferiblemente en la noche JANUMET® XR tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina
100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 50mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir simultáneamente dos tabletas una vez al día. Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 100mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir una sola tableta una vez al día.

Terapia inicial:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con hiperglicemia inadecuadamente controlada con la dieta y el ejercicio, la dosis inicial total recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato. En pacientes con un inadecuado control glicémico con estas dosis se puede valorar un aumento gradual para reducir el efecto gastrointestinal asociado con metformina, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 2000 mg de metformina.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:

En el caso de pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de JANUMET® XR es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a insuficiencia renal no se deben cambiar a JANUMET® XR (ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET® XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea (Ver PRECAUCIONES)

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPAR γ (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia (Ver PRECAUCIONES).

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de JANUMET® XR en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET® XR. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

IV. CONTRAINDICACIONES

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

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET® XR. (Ver PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato, Reacciones de hipersensibilidad y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-mercadeo).
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

JANUMET® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES**; *Clorhidrato de metformina*).

V. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

JANUMET® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver EFECTOS COLATERALES). Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, JANUMET® XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

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 la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir JANUMET® XR. En pacientes de edad avanzada, la dosis de JANUMET® XR debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar 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 del inicio de la terapia con JANUMET® XR, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de JANUMET® XR si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. (Ver EFECTOS ADVERSOS). Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea (ver EFECTOS ADVERSOS). Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe JANUMET® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia post-mercadeo).

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUMET® XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, JANUMET® XR deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET® XR (*fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina*); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como 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 clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están

tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años, 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 la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe descontinuar la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste 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 general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. 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 mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

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

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe descontinuar el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es

deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**, *Clorhidrato de metformina*) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

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

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

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo JANUMET® XR.

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

Niveles de vitamina B₁₂: En ensayos clínicos controlados de 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 de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al descontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B₁₂. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B₁₂. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B₁₂ en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:
Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con 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 se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de 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 está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET® XR una vez resuelto el episodio agudo.

VI. EMBARAZO

JANUMET® XR

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

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET® XR para evaluar los efectos en la reproducción. La siguiente información se basa en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina en forma individual.

Fosfato de sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos administrada en dosis de hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). En ratas, se observó un ligero incremento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásticas y ondeadas) a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces

la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). Se observaron ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, en la descendencia de ratas que recibieron una dosis oral de 1000 mg/kg/día. No obstante, los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2,000 mg con base en las comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se han realizado estudios en animales que dan de lactar con los componentes combinados de JANUMET® XR. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se segregan en la leche de ratas que están amamantando. No se sabe si la sitagliptina y/o metformina se excretan en la leche humana. Por lo tanto, JANUMET® XR no debe ser usado por mujeres que están dando de lactar.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se ha determinado la seguridad y efectividad de JANUMET® XR en pacientes pediátricos por debajo de los 18 años de edad, por lo tanto no está recomendado su uso en esta población.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

JANUMET® XR

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

Fosfato de sitagliptina

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

Clorhidrato de metformina

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

X. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET® XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET® XR, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información *in vitro*, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}) 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 p-glucoproteína. No se considera probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y C_{max} de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} 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_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C_{max} y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Fármacos catiónicos: Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial de 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 medicamentosa de metformina-cimetidina de dosis únicas así como de dosis múltiples, con un aumento de 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y en sangre completa y un aumento de 40% del AUC de metformina en plasma y en sangre completa. No hubo una variación en la vida media de la 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 atento monitoreo de los pacientes y un ajuste de la dosis de JANUMET® XR y/o del fármaco que interfiere, en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través del sistema secretor tubular proximal renal.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET® XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas 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 fármacos 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. REACCIONES ADVERSAS

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 colaterales informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina:

Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1				
Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina				
Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo 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)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)

Cefalea	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 en intención de tratar

†† Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que 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 estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre- especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

	Número de Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con 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 diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥ 1500 mg diario
	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, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

††Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg una vez al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥ 4 mg diariamente y metformina

≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR γ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en ≥ 1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea(1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). A lo largo de la semana 54, las reacciones adversas reportadas en ≥ 1% de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en 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%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en 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 adicionada al tratamiento con metformina ≥1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en ≥1% de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y mas comúnmente 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 recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en ≥1% en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Pancreatitis).

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

Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de ≥1% en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente en pacientes tratados

con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia promedio de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al 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% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 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 promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de JANUMET® XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET® XR o sitagliptina han sido usadas solas o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato: Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso (ver PRECAUCIONES, *Penfigoide ampolloso*); infección del tracto respiratorio alto,

nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

XIa. Hallazgos en pruebas de laboratorio

Fosfato de sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina comparado con pacientes tratados con placebo y metformina. En estudios clínicos se observó un pequeño aumento en el recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microL de diferencia en leucocitos vs. placebo; leucocitos de la media basal aproximadamente 6600 células/microL) debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Esta observación fue hecha en la mayoría pero no en todos los casos. Estos cambios en los parámetros de laboratorio no se consideran clínicamente relevantes.

Clorhidrato de metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles de Vitamina B₁₂ en suero previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de pacientes. Sin embargo, dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, está asociada muy raramente con anemia y parece que es rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con un complemento de Vitamina B₁₂ (ver **PRECAUCIONES**, *Clorhidrato de metformina*).

XII. SOBREDOSIFICACIÓN

Fosfato de sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron en general bien toleradas. Se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc corregido para la función cardíaca, los cuales 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 estudios clínicos.

En estudios de dosis múltiple fase I, no fueron observadas reacciones adversas, relacionadas a la dosis de sitagliptina con dosis hasta 600mg diarios por períodos hasta de 10 días y 400mg al día por períodos hasta de 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 (incluida la obtención de un electrocardiograma), e iniciar terapia de apoyo si fuera necesario.

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13.5% de la dosis se retiró durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Ha ocurrido la sobredosis de clorhidrato de metformina, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se informó de hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha informado de acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver **PRECAUCIONES**, *Clorhidrato de metformina*).

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 fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

XIII. DISPONIBILIDAD

JANUMET® XR 50mg/1000mg Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada
Frasco por 14, 28 y 56 Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada más inserto.
Registro Sanitario INVIMA 2014M-0015484

JANUMET® XR 100mg/1000mg Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada
Frasco por 14 y 28 Tabletas Recubiertas de Liberación Prolongada más inserto.
Registro Sanitario INVIMA 2014M-0015531

Este documento fue revisado por última vez en Diciembre de 2016.

