

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Janumet 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 50 mg de sitagliptina (como fosfato monohidratado) y 1000 mg de metformina clorhidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rojo y con la inscripción “577” en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

Janumet también está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPAR $\gamma$  (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$ .

### **4.2 Posología y forma de administración**

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Janumet debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

#### Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

#### Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Janumet debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Janumet se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$

La dosis de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Para las diferentes dosis de metformina, Janumet está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía.

Janumet debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Pacientes con insuficiencia renal

No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Janumet debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver secciones 4.3 y 4.4). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución.

Población pediátrica

Janumet no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

### **4.3 Contraindicaciones**

Janumet está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8);
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético;
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver sección 4.4);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  - Deshidratación,
  - Infección grave,
  - Shock,
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4);
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:

- Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
- Infarto de miocardio reciente,
- Shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- Lactancia.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### General

Janumet no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

##### Acidosis láctica

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

##### *Diagnóstico*

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático por encima de 5 mmol/l y aumento del hiato aniónico y el cociente lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento y debe hospitalizarse al paciente inmediatamente (ver sección 4.9).

##### Función renal

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

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

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

##### Hipoglucemia

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

No se ha estudiado adecuadamente el uso de Janumet en combinación con insulina.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y reacciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con Janumet, valore las posibles causas del acontecimiento e instaure un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8).

### Cirugía

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

### Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, que se ha asociado a acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina. Por tanto, Janumet debe suspenderse antes de o en el momento de la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la prueba y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.5).

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

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento con Janumet debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Janumet con otros medicamentos; sin embargo, si se han realizado dichos estudios con los principios activos de Janumet individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de Janumet (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

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

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, con la consecuente acumulación de metformina y riesgo de padecer acidosis láctica. Por tanto, el tratamiento con Janumet debe suspenderse antes de la prueba o en el momento de realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la misma y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.4).

### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con

dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

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

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

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

Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y de OAT3. El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración simultánea de inhibidores de OAT3.

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de la digoxina y podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

*Digoxina:* La sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Después de la administración conjunta de 0,25 mg de digoxina junto con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de la digoxina aumentó una media de 11 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar de la dosis de digoxina. Sin embargo, debe monitorizarse a los pacientes con riesgo de toxicidad por la digoxina cuando se administren simultáneamente sitagliptina y digoxina para evitar la posibilidad de interacción.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3).

Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver también sección 5.3).

Janumet no debe utilizarse durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento con Janumet debe interrumpirse y cambiarse lo antes posible a un tratamiento con insulina.

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de Janumet. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en la leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Por tanto, no debe usarse Janumet en mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas con Janumet. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina.

Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Janumet en combinación con otras sulfonilureas.

#### 4.8 Reacciones adversas

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Janumet, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Janumet con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2).

##### Sitagliptina y metformina

A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento		
	Sitagliptina con Metformina <sup>1</sup>	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea <sup>2</sup>	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ (rosiglitazona) <sup>3</sup>
Tiempo de seguimiento	semana 24	semana 24	semana 18
<b>Exploraciones complementarias</b>			
disminución de la glucemia	Poco frecuentes		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
dolor de cabeza			Frecuentes
somnolencia	Poco frecuentes		

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento		
	Sitagliptina con Metformina <sup>1</sup>	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea <sup>2</sup>	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPAR $\gamma$ (rosiglitazona) <sup>3</sup>
Tiempo de seguimiento	semana 24	semana 24	semana 18
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes
náuseas	Frecuentes		
estreñimiento		Frecuentes	
dolor abdominal superior	Poco frecuentes		
vómitos			Frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
hipoglucemia*		Muy frecuentes	Frecuentes
<b>Trastornos generales</b>			
edema periférico			Frecuentes <sup>†</sup>

\* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPAR $\gamma$ , las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo.

† Observado en un análisis de 54 semanas

<sup>1</sup> En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, de sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina junto con metformina en comparación con el tratamiento con placebo junto con metformina fueron del 9,3 % y el 10,1 %, respectivamente.

En un estudio adicional de 1 año de sitagliptina 100 mg una vez al día junto con el tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida a metformina en comparación con el tratamiento con una sulfonilurea añadida a metformina continuada fue del 14,5 % y el 30,3 %, respectivamente.

En los estudios agrupados de hasta 1 año de duración comparando sitagliptina añadida al tratamiento de metformina establecido con una sulfonilurea añadida al tratamiento de metformina establecido, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco comunicadas en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg que se produjeron en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron la sulfonilurea (>0,2 % y diferencia >1 paciente) fueron los siguientes: anorexia (trastornos del metabolismo y la nutrición; poco frecuentes) y disminución del peso (pruebas complementarias; poco frecuentes).

<sup>2</sup> En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, se estudió la administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento combinado de glimepirida y metformina establecido, la incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida al tratamiento de glimepirida y metformina establecido fue del 18,1 % en comparación con el 7,1 % obtenido con el tratamiento de placebo añadido al tratamiento de glimepirida y metformina establecido.

<sup>3</sup> En este ensayo se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día en combinación con rosiglitazona y metformina de forma continuada durante 54 semanas. La incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco fue el 15,3% en pacientes tratados con

sitagliptina en combinación y el 10,9% en pacientes tratados con placebo en combinación. Otras reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco notificadas en el análisis de 54 semanas (definidas como frecuentes) en pacientes tratados con sitagliptina en combinación con una frecuencia mayor ( $> 0,2\%$  y una diferencia  $> 1$  paciente) a la de los pacientes tratados con placebo en combinación fueron: dolor de cabeza, tos, vómitos, hipoglucemia, infección de la piel producida por hongos e infección respiratoria.

En un estudio de 24 semanas con un tratamiento combinado inicial con sitagliptina y metformina administrado dos veces al día (sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg), la incidencia global de reacciones adversas consideradas como relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo fue del 14,0 % y el 9,7 %, respectivamente. La incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue comparable a la que muestra la metformina en monoterapia (14,0 % en cada caso) y mayor que con sitagliptina en monoterapia (6,7 %) y las diferencias relativas respecto a las obtenidas con sitagliptina en monoterapia se debieron fundamentalmente a reacciones adversas gastrointestinales.

#### Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas

##### *Sitagliptina*

En los ensayos de hasta 24 semanas de duración en los que se administró 100 mg de sitagliptina en monoterapia una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco notificadas en los pacientes tratados con sitagliptina en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron placebo ( $>0,2\%$  y diferencia  $>1$  paciente) fueron cefalea, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Además de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco descritas antes, los acontecimientos adversos (notificados independientemente de su relación causal con la medicación) que se produjeron en al menos el 5 % o con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Otros acontecimientos adversos que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que ocurrieron en los pacientes tratados con sitagliptina con una incidencia  $> 0,5\%$  respecto a las ocurridas en el grupo control) fueron artrosis y dolor en la extremidad.

En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (LEU) (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los LEU respecto a placebo; nivel basal medio de LEU de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc).

#### Datos poscomercialización

Durante la experiencia poscomercialización de Janumet o de sitagliptina, que es uno de los principios activos de Janumet, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales (frecuencia desconocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria y problemas exfoliativos cutáneos como el síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4).

##### *Metformina*

#### Datos de ensayos clínicos y datos poscomercialización

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

**Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de poscomercialización**

Reacción adversa	Frecuencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
gusto metálico	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
síntomas gastrointestinales <sup>a</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Urticaria, eritema, prurito	Muy raras
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
acidosis láctica	Muy raras
déficit de vitamina B12 <sup>b</sup>	Muy raras
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras

<sup>a</sup> Los síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente.

<sup>b</sup> El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica).

#### 4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de sobredosis con Janumet.

Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina generalmente se toleraron bien. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en humanos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante períodos de hasta 28 días.

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

La sitagliptina es modestamente dializable. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD07

Janumet combina dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) y metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

#### Sitagliptina

Sitagliptina fosfato es un inhibidor muy selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de agentes que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 parecido al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, conduciendo a una reducción de la producción de glucosa hepática. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se potencia la liberación de insulina y no se suprime la secreción de glucagón. La sitagliptina es un inhibidor potente y muy selectivo de la enzima DPP-4 y, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 ó DPP-9. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos de la GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activado por proliferadores del peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los análogos de la amilina.

En un ensayo de dos días en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo.

En general, la sitagliptina mejoró el control glucémico cuando se usó en combinación con la metformina (como tratamiento inicial o añadido), en combinación con una sulfonilurea y metformina, y en combinación con un agonista PPAR $\gamma$  (p. ej., tiazolidindiona) y metformina, este efecto fue medido como reducciones clínicamente relevantes de la HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal en el momento de valoración del estudio (ver Tabla 3).

En ensayos clínicos, la sitagliptina en monoterapia mejoró el control glucémico con reducciones significativas de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) y la glucosa en ayunas y posprandial. Se observó reducción de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) a las 3 semanas, el primer momento en el que se midió la GPA. La incidencia observada de hipoglucemia en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal con el tratamiento con sitagliptina. Se observaron mejorías en marcadores indirectos de la función de las células beta, incluida la HOMA- $\beta$  (Valoración del modelo de homeostasis  $\beta$ , *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), el cociente de proinsulina a insulina y las medidas de la respuesta de las células beta a partir de la prueba de tolerancia a alimentos con muestreo frecuente.

#### Ensayos clínicos de sitagliptina en combinación con metformina

En un ensayo clínico de 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de sitagliptina 100 mg una vez al día al tratamiento de metformina establecido, la sitagliptina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con

placebo. El cambio del peso corporal respecto al basal fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los tratados con placebo. En este ensayo, hubo una incidencia similar de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina o con placebo.

En un ensayo factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de tratamiento inicial, la administración de 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con metformina (500 mg o 1.000 mg dos veces al día) proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos en comparación con cualquiera de las dos monoterapias. La disminución del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina en monoterapia o con placebo; no hubo cambios respecto a la situación basal en los pacientes que recibieron sitagliptina en monoterapia. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento.

#### Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y con una sulfonilurea

Se diseñó un ensayo de 24 semanas de duración, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de sitagliptina (100 mg una vez al día) con glimepirida (en monoterapia o en combinación con metformina). La adición de sitagliptina al tratamiento combinado de glimepirida y metformina proporcionó incrementos significativos en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento del peso corporal moderado (+ 1,1 kg) en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

#### Ensayo de sitagliptina en combinación con metformina y un un agonista PPAR $\gamma$

Se diseñó un ensayo a 54 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de rosiglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a rosiglitazona y metformina, proporcionó mejorías en los parámetros glucémicos en la medición principal realizada en la semana 18 del tiempo de seguimiento, con mejoras mantenidas hasta el final del ensayo. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo (1,9 vs. 1,3 kg).

**Tabla 3: Resultados en HbA<sub>1c</sub> en los estudios de terapia combinada de sitagliptina y metformina\***

Estudio	Valor basal medio de HbA <sub>1c</sub> (%)	Variación media respecto al HbA <sub>1c</sub> basal (%) †	Variación media corregida con placebo en la HbA <sub>1c</sub> (%) ‡ (IC del 95 %)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido <sup>§</sup> (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
100 mg de sitagliptina una vez al día añadida a la terapia combinada de glimepirida + metformina <sup>§</sup> (N=115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con rosiglitazona + metformina (N=170)			
Semana 18	8,8	-1,0	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
Semana 54	8,8	-1,0	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>§</sup> : 50 mg de sitagliptina + 500 mg de metformina (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Tratamiento inicial (dos veces al día) <sup>§</sup> : 50 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)

\* Población que incluye todos los pacientes tratados (análisis por intención de tratar (ITT)).

† Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de tratamiento antihiper glucémico previo y valor basal.

‡ p < 0,001 en comparación con placebo o placebo + terapia combinada.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 24.

En un ensayo de 52 semanas, comparando la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o de glipizida (una sulfonilurea) en pacientes cuya glucemia no se controlara adecuadamente con el tratamiento de metformina en monoterapia, los efectos de la sitagliptina fueron similares a la glipizida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> (valoración media -0,7 % respecto al valor basal en la semana 52, con una HbA<sub>1c</sub> basal de aproximadamente el 7,5 % en ambos grupos). La dosis media de glipizida empleada en el grupo comparador fue de 10 mg al día y aproximadamente el 40 % de los pacientes precisaron una dosis de glipizida ≤ 5 mg/día durante todo el ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia que los que lo hicieron en el grupo de glipizida. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una disminución media significativa del peso corporal respecto al valor basal (-1,5 kg) en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes que recibieron glipizida (+ 1,1 kg). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y la liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9 %) fue significativamente menor que en el grupo de glipizida (32,0 %).

### Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Mediante reducción de la producción de glucosa hepática, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, aumentando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y la utilización de glucosa periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la sintetasa de glucógeno. La metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa de la membrana (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos con independencia de su acción sobre la glucemia. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el cLDL y los niveles de triglicéridos.

En el ensayo prospectivo aleatorizado (UKPDS) se ha establecido el efecto beneficioso a largo plazo del control intensivo de la glucemia en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola demostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-años) frente a la dieta sola (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-años),  $p = 0,0023$  y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-años),  $p = 0,0034$ .
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con la diabetes: metformina, 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-años,  $p = 0,017$ .
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina, 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-años frente a dieta sola, 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-años ( $p = 0,011$ ) y frente a los grupos de terapia combinada con sulfonilurea y monoterapia con insulina, 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-años ( $p = 0,021$ )
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina, 11 acontecimientos/1.000 pacientes-años, dieta sola, 18 acontecimientos/1.000 pacientes-años, ( $p = 0,01$ ).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Janumet

El estudio de bioequivalencia en sujetos sanos demostró que los comprimidos de terapia combinada de Janumet (sitagliptina/metformina clorhidrato) son bioequivalentes a la administración conjunta de sitagliptina fosfato y metformina clorhidrato como comprimidos individuales.

Las siguientes afirmaciones reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Janumet.

### Sitagliptina

#### *Absorción*

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina se absorbió rápidamente, produciéndose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de  $8,52 \mu\text{M h}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la

administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de forma proporcional a la dosis. No se estableció la proporcionalidad a la dosis para  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{24\text{hr}}$  (la  $C_{\text{máx}}$  aumentó más que lo proporcional a la dosis y la  $C_{24\text{hr}}$  aumentó menos que lo proporcional a la dosis).

#### *Distribución*

El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio después de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

#### *Metabolismo*

La sitagliptina se elimina mayoritariamente de forma inalterada en la orina y el metabolismo es una vía menor. Aproximadamente, el 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina.

Después de una dosis oral de [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptina, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó como metabolitos de la sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos a niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la sitagliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Los datos *in vitro* demostraron que la sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

#### *Eliminación*

Después de la administración de una dosis oral de [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o la orina (87 %) en la semana siguiente a la administración. La semivida ( $t_{1/2}$ ) terminal aparente después de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. La sitagliptina se acumula sólo mínimamente con múltiples dosis. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce fundamentalmente por excreción renal y conlleva secreción tubular activa. La sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3) que puede participar en la eliminación renal de la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. La sitagliptina es también un sustrato de la glucoproteína P, que puede estar implicada también en la medicación de la eliminación renal de la sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de la sitagliptina. La sitagliptina no es un sustrato de los transportadores OCT2 o OAT1 o PEP1T1/2. *In vitro*, la sitagliptina no inhibió el transporte mediado por OAT3 ( $\text{CI}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ) o la glucoproteína P (hasta  $250 \mu\text{M}$ ) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, la sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que la sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P.

#### *Características en pacientes*

La farmacocinética de la sitagliptina fue, por lo general, similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

#### *Insuficiencia renal*

Se realizó un ensayo a dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos control sanos normales. El estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada de acuerdo con el aclaramiento de creatinina como leve ( $50 < 80 \text{ ml/min}$ ), moderada ( $30 < 50 \text{ ml/min}$ ) y grave ( $< 30 \text{ ml/min}$ ), así como a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal leve no tuvieron un aumento clínicamente significativo de la concentración plasmática de sitagliptina en comparación con los sujetos control sanos normales. Se observó un aumento a aproximadamente el doble en el AUC plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada y un aumento a aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con ERT en hemodiálisis, en comparación con los sujetos control normales sanos. La sitagliptina se eliminó moderadamente por hemodiálisis (13,5 % durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración comenzando 4 horas después de la dosis). No se recomienda usar sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, incluidos aquellos con ERT, porque la experiencia en estos pacientes es demasiado limitada (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario realizar un ajuste de la dosis de sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación  $\leq 9$  en la escala Child-Pugh). No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación  $> 9$  en la escala Child-Pugh). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina fundamentalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en base a la edad de los pacientes. La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II. Los sujetos ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % superior a las obtenidas en sujetos más jóvenes.

#### *Pacientes pediátricos*

No se han realizado estudios con sitagliptina en pacientes pediátricos.

#### *Otras características de los pacientes*

No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.

### Metformina

#### *Absorción*

Después de una dosis oral de metformina, el  $t_{\text{máx}}$  es de 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es de aproximadamente el 50-60 % en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de la metformina no es lineal. A las dosis y pautas posológicas habituales de la metformina, se alcanzan concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio a las 24-48 horas y generalmente son menores de 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{\text{máx}}$ ) no superaron los 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso con las dosis máximas.

La comida reduce la magnitud y retrasa ligeramente la absorción de la metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración plasmática máxima un 40 % menor, una reducción del 25 % en el AUC y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta la obtención de la concentración plasmática máxima. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

#### *Distribución*

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se reparte en los eritrocitos. La concentración máxima sanguínea es menor que la concentración máxima plasmática y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos muy probablemente representan un compartimento de distribución secundario. El  $V_d$  medio varió entre 63 y 276 litros.

### *Metabolismo*

La metformina se excreta de forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los humanos.

### *Eliminación*

El aclaramiento renal de la metformina es  $> 400$  ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina y por tanto, se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a niveles aumentados de metformina en el plasma.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios en animales con Janumet.

En un estudio de 16 semanas en el que perros fueron tratados con metformina en monoterapia o con una combinación de metformina y sitagliptina, no se observó una toxicidad adicional en los animales tratados con la combinación. El NOEL en estos estudios fue determinado a una exposición a sitagliptina de aproximadamente 6 veces la exposición en humanos y una exposición a metformina de 2,5 veces la exposición en humanos.

Los datos siguientes son hallazgos en estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

### Sitagliptina

Se observaron toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica de 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos, mientras que el nivel sin efecto se encontró a 19 veces el nivel de exposición en humanos. Se observaron anomalías en los dientes incisivos en ratas a niveles de exposición 67 veces superiores al nivel de exposición clínica; el nivel sin efecto de este hallazgo fue de 58 veces, de acuerdo con el estudio de 14 semanas en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugieren toxicidad neural, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblor, reducción de la actividad y/o postura encorvada en perros a niveles de exposición aproximadamente 23 veces superiores al nivel de exposición clínico. Además, se observó degeneración del músculo esquelético de muy leve a leve histológicamente con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 23 veces superior al nivel de exposición en humanos. Se encontró un nivel sin efecto de estos hallazgos con una exposición de 6 veces el nivel de exposición clínico.

No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica en estudios preclínicos. La sitagliptina no resultó carcinógena en ratones. En ratas, hubo un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma con niveles de exposición sistémicos 58 veces superiores al nivel de exposición en humanos. Como se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasias hepáticas en ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratas, probablemente fue secundario a toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. Debido al elevado margen de seguridad (19 veces a este nivel sin efecto), estos cambios neoplásicos no se consideran relevantes para la situación en humanos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad relacionados con el tratamiento en ratas macho ni en hembras que recibieron sitagliptina antes de los emparejamientos y durante los mismos.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal realizado en ratas, la sitagliptina no mostró efectos adversos.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en la progenie de ratas expuestas a niveles de exposición sistémica más de 29 veces los

niveles de exposición en humanos. Se observó toxicidad materna en conejos a más de 29 veces los niveles de exposición en humanos. Debido a los altos márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. La sitagliptina se secreta en cantidades considerables en la leche de las ratas lactantes (cociente leche/plasma: 4:1).

### Metformina

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)  
Povidona K29/32 (E1201)  
Laurilsulfato sódico  
Estearil fumarato sódico

#### Cubierta pelicular:

Alcohol polivinílico  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 56, 112, 168, 196 comprimidos, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) comprimidos. Envase de 50 comprimidos en blister precortado unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normas locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

**8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/455/008  
EU/1/08/455/009  
EU/1/08/455/010  
EU/1/08/455/011  
EU/1/08/455/012  
EU/1/08/455/013  
EU/1/08/455/014  
EU/1/08/455/016

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

16 de julio de 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02 de junio de 2009