JUVICOR 100/40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
02 OCT 2013
N° Ref.: RF419685/13
N° Registro: F-20405/13
Firma Profesional:

JUVICOR
(Sitagliptina fosfato y simvastatina, MSD)

I. CLASE TERAPÉUTICA

JUVICOR

Los comprimidos de JUVICOR contienen sitagliptina y simvastatina.

Sitagliptina

La sitagliptina fosfato es un agente activo por vía oral, inhibidor 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 estimuladores de la incretina. Mediante la inhibición de la enzima DPP-4, la sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Las incretinas forman parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y GIP aumentan la síntesis de insulina y su liberación desde las células beta pancreática. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, lo que conduce a una reducción en la producción hepática de glucosa. Este mecanismo difiere de aquel observado con las sulfonilureas; las sulfonilureas provocan una liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede conducir a una hipoglicemia inducida por sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 y en individuos normales. La sitagliptina es un potente y altamente selectivo inhibidor de la enzima DPP-4 y no inhibe las muy relacionadas enzimas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPARγ), inhibidores de alfa-glucosidasa y análogos de amilina.

Simvastatina

La simvastatina es un agente reductor de lípidos derivado sintéticamente a partir de un producto de fermentación del *Aspergillus terreus.* La simvastatina es una prodroga y se hidroliza a su forma activa β-hidroxiácido, ácido simvastatínico, después de su administración. La simvastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, una etapa temprana y limitante de la ràpidez en la ruta biosintética del colesterol.

DERECHOS DE AUTOR © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU.
Todos los derechos reservados.

Los estudios clínicos muestran que la simvastatina resulta efectiva para reducir las concentraciones del colesterol plasmático total (total-C), el colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL-C), triglicéridos (TG) y del colesterol unido a lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C), y aumentar el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C) en formas heterocigotas familiar y no familiar de hipercolesterolemia, y en hiperlipidemia mixta cuando el colesterol elevado era causa de preocupación y una dieta por sí sola ha sido insuficiente. Se han observado respuestas dentro de 2 semanas y las respuestas terapéuticas máximas se producen dentro de las 4-6 semanas. La respuesta se mantiene durante el tiempo que continúa la terapia. Cuando la terapia con simvastatina se suspende, el colesterol y los lípidos vuelven a los niveles previos al tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

II. INDICACIONES

JUVICOR

JUVICOR (sitagliptina fosfato y simvastatina) está indicado en pacientes para quienes resulta adecuado el tratamiento tanto con sitagliptina como con simvastatina.

Sitagliptina

La sitagliptina está indicada como complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

~~*Combinación con Metformina*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en combinación con metformina como terapia inicial o cuando el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporciona un adecuado control glicémico.~~

~~*Combinación con una Sulfonilurea*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en combinación con una sulfonilurea cuando el tratamiento con el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporciona un adecuado control glicémico.~~

~~*Combinación con un agonista PPARγ*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en combinación con un agonista PPARγ (es decir, tiazolidinedionas) como terapia inicial o cuando el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporciona un adecuado control glicémico.~~

~~*Combinación con Metformina y una Sulfonilurea*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en combinación con metformina y una sulfonilurea cuando la terapia doble con estos agentes, con dieta y ejercicio, no proporciona un adecuado control glicémico.~~

~~*Combinación con Metformina y un agonista PPARγ*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico en combinación con metformina y un agonista PPARγ (es decir, tiazolidinedionas) cuando la terapia doble con estos agentes, con dieta y ejercicio, no proporciona un adecuado control glicémico.~~

~~*Combinación con Insulina*~~
~~La sitagliptina está indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina (con o sin metformina).~~

Simvastatina

Pacientes con Alto Riesgo de Enfermedad Coronaria (CHD) o con CHD Existente
En pacientes con alto riesgo de CHD (con o sin hiperlipidemia), es decir, pacientes con diabetes, antecedentes de ictus u otra enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o con CHD existente, la simvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de mortalidad total mediante la disminución de las muertes por CHD.
- Reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (un compuesto de infarto del miocardio no fatal, muerte por CHD, ictus o procedimientos de revascularización).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Reducir el riesgo de eventos coronarios mayores (un compuesto de infarto del miocardio no fatal o muertes por CHD).

- ~~Reducir el riesgo de ictus.~~

- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación coronaria y angioplastía coronaria transluminal percutánea).

- Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización periférica y otros no coronarios.

- Reducir el riesgo de hospitalización debido a angina pectoris.

En pacientes con diabetes, la simvastatina reduce el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas (un compuesto de procedimientos de revascularización periférica, amputaciones de una extremidad inferior o úlceras en las piernas).

Pacientes con Hiperlipidemia

- La simvastatina está indicada como complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de C-total, LDL-C, TG y apolipoproteína B (apo B) y para aumentar el HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (Fredrickson tipo IIa) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Fredrickson tipo IIb), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas resulta inadecuada. Por lo tanto, la simvastatina reduce las proporciones de LDL-C/HDL-C y C-total/HDL-C.

- La simvastatina está indicada para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV según Fredrickson).

- La simvastatina está indicada para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III según Fredrickson).

- La simvastatina está también indicada como complemento de la dieta y otras medidas no farmacológicas para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota para reducir los niveles elevados de C –total, LDL-C y apo B.

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Las dosis para la terapia con JUVICOR son 100/10, 100/20 y 100/40 (mg de sitagliptina/mg de simvastatina) una vez al día como monoterapia ~~o como terapia de combinación con metformina, una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina), un agonista de PPARγ (es decir, tiazolidinedionas), metformina más una sulfonilurea, o metformina más un agonista de PPARγ.~~ De preferencia en la noche

No debe fraccionarse antes de tragar.

Ya que se considera que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un alto riesgo de eventos coronarios, la dosis de inicio habitual de JUVICOR en pacientes que no se encuentran tomando simvastatina es 100/40 mg/día administrado como una dosis única en la noche. En el caso de los pacientes que ya se encuentran tomando simvastatina (10-40 mg diarios) con o sin 100 mg de sitagliptina diarios, se puede iniciar el uso de JUVICOR a la dosis de 100 mg de sitagliptina y a la dosis de simvastatina que ya se encuentra tomando. JUVICOR puede tomarse con o sin alimento.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Los ajustes de dosis, en caso de ser necesarios, debieran hacerse a intervalos no menores de 4 semanas, hasta un máximo de 100/40 mg/día como una dosis única en la noche.

Cuando se usa JUVICOR en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar el uso de una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina. (Ver **PRECAUCIONES,** ***Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina.)***

Pacientes con Insuficiencia Renal

JUVICOR puede ser usado en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CrCl] > 50 ml/min, lo que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina sérica de < 1,7 mg/dl en hombres y < 1,5 mg/dl en mujeres). Debido a que la simvastatina no sufre una excreción renal significativa, no debiera resultar necesario efectuar una modificación de la dosis del componente simvastatina en los pacientes con insuficiencia renal leve.

No se recomienda el uso de JUVICOR en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (CrCL < 50 ml/min, lo que corresponde aproximadamente a niveles de creatinina sérica de > 1,7 mg/dl en hombres y > 1,5 mg/dl en mujeres) o con una enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por su nombre en inglés) debido a que las dosis de sitagliptina adecuadas para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o con ESRD no están disponibles en este producto de combinación.

Se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el uso de JUVICOR y en forma periódica de ahí en adelante. El clearance de creatinina se puede estimar a partir de la creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft-Gault. (Ver **PRECAUCIONES**, ***Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.)***

Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosis recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es 100/40 mg/día en la noche. JUVICOR debiera usarse como complemento de otros tratamientos reductores de lípidos (por ej., aferesis de LDL) en estos pacientes o en caso que estos tratamientos no estén disponibles.

Terapia Concomitante

En pacientes que toman fibratos diferentes de gemfibrozilo (ver **CONTRAINDICACIONES**) o fenofibrato concomitantemente con JUVICOR, la dosis de JUVICOR no debiera sobrepasar los 100/10 mg/día. En pacientes que toman ~~amiodarona,~~ verapamilo o diltiazem concomitantemente con JUVICOR, la dosis de JUVICOR no debiera sobrepasar los 100/~~20~~ 10 mg/día. Pacientes que toman Amiodarona concomitantemente con Juvicor, la dosis de Juvicor no debiera sobrepasar los 100/20 mg/día.(Ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis;*** **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina,*** *Otras interacciones medicamentosas.*)

IV. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto (ver **PRECAUCIONES**, ***Reacciones de Hipersensibilidad;*** **EFECTOS LATERALES**, ***Experiencia Posterior a la Comercialización***).
- Enfermedad hepática activa o alzas persistentes no explicadas de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia (ver **EMBARAZO**, ***JUVICOR;*** **MADRES NODRIZAS**, ***JUVICOR***).
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina,

claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis*** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis*** e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

V. PRECAUCIONES

Generales

No se debiera usar JUVICOR en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Miopatía/Rabdomiolisis

La simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente provoca miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular, con una creatina cinasa (CK) por sobre 10 veces el límite superior normal (ULN). La miopatía toma a veces la forma de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a una mioglobinuria, y en casos muy infrecuentes se han producido fallecimientos. El riesgo de miopatía se incrementa por altos niveles de actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen edad avanzada (> 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis. En una base de datos en la que 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente un 60 %) de los cuales fue reclutado en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,03 %, 0,08 % y 0,61 % con 20~~,~~ y 40 ~~y 80~~ mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron monitoreados cuidadosamente y se excluyeron algunos medicamentos que interactúan.

En un estudio clínico en el que pacientes con antecedentes de infarto del miocardio fueron tratados con simvastatina (seguimiento promedio de 6,7 años), la incidencia de miopatía en pacientes con 20 mg/día fue aproximadamente de 0,02 %; en pacientes tratados con 80 mg/día la incidencia fue 0,9 %. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada siguiente año de tratamiento fue aproximadamente de 0,1 %. **Todos los pacientes que inician una terapia con JUVICOR, o cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, debieran ser puestos en aviso respecto del riesgo de miopatía y pedirles que informen con prontitud cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular que no tenga explicación. La terapia con JUVICOR debiera discontinuarse inmediatamente si se diagnostica o se sospecha la presencia de miopatía.** La presencia de estos síntomas y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican una miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes discontinuaron prontamente el tratamiento, se solucionaron los síntomas musculares y aumentó la CK (ver efectos colaterales, experiencia posterior a la comercialización). Es posible considerar la realización de determinaciones periódicas de CK en pacientes que inician la terapia con simvastatina o cuya dosis está siendo incrementada. No existe seguridad de que dicho monitoreo vaya a impedir la aparición de miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis bajo terapia con simvastatina han tenido antecedentes médicos complicados, incluyendo insuficiencia renal generalmente como consecuencia de una diabetes mellitus de hace mucho tiempo. Estos pacientes se merecen un seguimiento más estrecho. La terapia con JUVICOR debiera suspenderse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía mayor electiva y cuando se produce cualquier afección médica o quirúrgica mayor.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Interacciones Medicamentosas

- **El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se incrementa por el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:**

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes de la CYP3A4: Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos rotulados como poseedores de un potente efecto inhibitorio de la CYP3A4 en dosis terapéuticas **(por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona)**. Si no es posible evitar el tratamiento por breve tiempo con inhibidores potentes de la CYP3A4, se debiera suspender la terapia con JUVICOR durante el curso del tratamiento. Si se suspende el uso de JUVICOR durante el tratamiento con cualquiera de estos agentes, se debiera considerar el uso de sitagliptina (JANUVIA) para mantener el control glicémico hasta que se pueda reinstaurar el tratamiento con JUVICOR. (Ver **CONTRAINDICACIONES**; **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**; **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética***.)

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: Está contraindicado el uso concomitante de estos fármacos con JUVICOR. (Ver **CONTRAINDICACIONES**; **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones medicamentosas;* **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética***, ***Interacciones Medicamentosas***, *Simvastatina).*

Otros Medicamentos

- **Ácido fusídico:** Los pacientes bajo terapia con ácido fusídico tratados concomitantemente con JUVICOR pueden tener un aumento en el riesgo de miopatía/rabdomiolisis (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones medicamentosas;* **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética***, ***Interacciones Medicamentosas***, *Simvastatina).* No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes donde se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, se debiera discontinuar el uso de JUVICOR durante todo el período que dure el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando resulta necesario el uso prolongado de ácido fusídico sistémico, por ej., para el tratamiento de infecciones severas, la necesidad de una administración concomitante de JUVICOR y ácido fusídico sólo debiera considerarse sobre una base caso a caso y bajo estricta supervisión médica. Si se discontinúa el uso de JUVICOR durante el tratamiento con ácido fusídico, se debiera considerar el uso de sitagliptina (JANUVIA) para mantener el control glicémico hasta que se pueda reinstaurar el tratamiento con JUVICOR.

- **Otros fibratos: En pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes de gemfibrozilo (ver CONTRAINDICACIONES) o fenofibrato, la dosis de JUVICOR no debiera sobrepasar los 100/10 mg diarios.** Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no existe evidencia de que el riesgo de miopatía sea mayor que la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener cuidado cuando se receta fenofibrato junto con JUVICOR, ya que cualquiera de los agentes por sí solo puede causar miopatía. La adición de fibratos a la simvastatina habitualmente proporciona poca reducción adicional del LDL-C, pero se podrían obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales de HDL-C. Se han usado combinaciones de fibratos con simvastatina sin aparición de miopatía en pequeños estudios clínicos de corto plazo con monitoreo estricto. (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**.)

- **Amiodarona:** En un estudio clínico se informó la presencia de miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían 80 mg de simvastatina y amiodarona. **La dosis de JUVICOR no debiera sobrepasar los 100/20 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona.** (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

medicamentosas.)

- **Bloqueadores del canal de calcio**

  Verapamilo o diltiazem: En un estudio clínico, pacientes bajo terapia con diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina mostraron un aumento en el riesgo de miopatía. **La dosis de JUVICOR no debiera sobrepasar los 100/140 mg diarios en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.** (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones medicamentosas.*)

  Amlodipina: En un estudio clínico, pacientes bajo terapia con amlodipina tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina mostraron un ligero aumento en el riesgo de miopatía. (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones medicamentosas.*)

- **Inhibidores moderados de la CYP3A4:** Pacientes que toman otros medicamentos rotulados como poseedores de un moderado efecto inhibitorio sobre la CYP3A4 concomitantemente con JUVICOR, especialmente en dosis más altas del componente simvastatina, podrían tener un riesgo mayor de miopatía. Cuando se administra JUVICOR concomitantemente con un inhibidor moderado de la CYP3A4, es posible que resulte necesario un ajuste en la dosis del JUVICOR.

- **Niacina (> 1 g/día):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiolisis con la administración concomitante de simvastatina con dosis de niacina que modifican los lípidos (> 1 g/día). En un estudio en curso, doble ciego, aleatorizado, sobre consecuencias cardiovasculares conducido en China, Reino Unido y Escandinavia, un análisis provisional realizado por el comité independiente para el monitoreo de la seguridad reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4700 pacientes del RU/Escandinavia tratados ya sea con 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina administrados concomitantemente con el producto de liberación extendida (ER) niacina/laropiprant 2g/40 mg es similar a la incidencia total informada en la base de datos de estudios clínicos para 40 mg de simvastatina (0,08 %). Sin embargo, en aproximadamente 3900 pacientes chinos del mismo grupo de tratamiento, la incidencia resulta mayor de lo esperado (aproximadamente 0,9 %). El riesgo de miopatía no se vio aumentado entre los 8600 pacientes chinos, del RU o escandinavos del grupo control (placebo más 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina). Debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en aquellos de distinto origen, se debe tener precaución al momento de tratar pacientes chinos con JUVICOR (especialmente con la dosis de 100/40 mg) administrado concomitantemente con niacina o productos que contienen niacina en dosis que modifican los lípidos (> 1 g/día). Se desconoce si existe o no una aumento en el riesgo de miopatía con la administración concomitante en otros pacientes asiáticos. (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***, *Otras interacciones medicamentosas.*)

En la Tabla 1 a continuación se resumen las recomendaciones de prescripción para agentes que interactúan (ver también **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN; CONTRAINDICACIONES; INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS; FARMACOLOGÍA CLÍNICA,** ***Farmacocinética***).**Tabla 1**

Interacciones Medicamentosas Asociadas con un aumento del Riesgo de Miopatía/Rabdomiolisis

Agentes interactuantes	Recomendaciones de Prescripción
Inhibidores potentes de la CYP3A4, por ej.: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol	Contraindicados con JUVICOR

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH Boceprevir Telaprevir Nefazodona Ciclosporina Danazol Gemfibrozilo	
Otros fibratos (excepto fenofibrato)	No sobrepasar los 100/10 mg diarios de JUVICOR
Ácido fusídico	No se recomienda con JUVICOR
Amiodarona Verapamil Diltiazem	No sobrepasar los 100/20 mg diarios de JUVICOR
Verapamil Diltiazem	No sobrepasar los 100/10 mg diarios de JUVICOR
Jugo de pomelo	Evitar el consumo de jugo de pomelo

Pancreatitis

En la experiencia posterior a la comercialización han habido informes de pancreatitis aguda, que incluye pancreatitis hemorrágicas fatales y no fatales o pancreatitis necrotizante (ver **EFECTOS LATERALES**, ***Experiencia Posterior a la Comercialización***), en pacientes que toman sitagliptina. Debido a que estos informes son realizados voluntariamente por una población de tamaño indefinido, generalmente no es posible estimar con confianza sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se debiera informar a los pacientes acerca del síntoma característico de una pancreatitis aguda: un persistente y severo dolor abdominal. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis luego de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha la presencia de pancreatitis se debiera discontinuar el uso de JUVICOR y cualquier otro medicamento potencialmente sospechoso.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

La sitagliptina se excreta por vía renal. En caso de no disponer de potencias adecuadas de dosis de JUVICOR, no se recomienda el uso de JUVICOR en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (CrCl < 50 ml/min) o ESRD. (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, ***Pacientes con Insuficiencia Renal.)***

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina

En estudios clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de una terapia de combinación con agentes de quienes se desconoce si provocan hipoglicemia (es decir, metformina o un agonista de PPARγ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia informadas con sitagliptina fueron similares a aquellas observadas en pacientes que tomaban placebo. Como es habitual con otros agentes antihiperglicémicos, cuando se usa sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicamentos conocidos por causar hipoglicemia, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina resultó aumentada respecto de aquella observada con placebo (ver **EFECTOS LATERALES, *Sitagliptina***). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina, se podría considerar el uso de una dosis más baja de sulfonilurea o insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Efectos Hepáticos

En estudios clínicos se han observado aumentos persistentes (superiores a 3X ULN) en las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se suspendió o discontinuó el medicamento en estos pacientes, los niveles de transaminasa generalmente disminuyeron lentamente hasta los niveles previos al tratamiento. Los aumentos no estuvieron asociados con ictericia ni ningún otro signo clínico o síntomas. No se observaron signos de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tenían

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

resultados anormales en las pruebas de función hepática (LFT) antes de la terapia con simvastatina o consumían cantidades considerables de alcohol.

En 4S (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Estudios Clínicos, Simvastatina,*** *Enfermedad Coronaria*), el número de pacientes con más de 1 alza en las transaminasas > 3X ULN durante el transcurso del estudio, no resultó significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14 [0,7 %] vs 12 [0,6 %]). Las frecuencia de alzas únicas de SGPT (ALT) a 3X ULN resultó significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 vs 8, p = 0,023), pero no de ahí en adelante. El alza de las transaminasas resultó en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes del grupo con simvastatina (n = 2221) y en 5 del grupo con placebo (n = 2223). De los 1986 pacientes en 4S con LFT basales normales, sólo 8 (0,4 %) desarrolló alzas seguidas de LFT a > 3X ULN y/o fueron discontinuados debido a alzas de las transaminasas durante los 5,4 años (mediana del seguimiento) del estudio. Todos los pacientes en este estudio recibieron una dosis de inicio de 20 mg de simvastatina; en el 37% se ajustó la dosis a 40 mg.

En 2 estudios clínicos controlados en 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de alzas persistentes de transaminasas hepáticas consideradas relacionadas con el medicamento fue de 0,7 % y 1,8 % con una dosis de 40 mg y 80 mg, respectivamente.

En HPS (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Estudios Clínicos, Simvastatina,*** *Alto Riesgo de Enfermedad Coronaria (CHD) o Enfermedad Coronaria Existente*), en donde 20.536 pacientes fueron aleatorizados para recibir 40 mg/día de simvastatina o placebo, las incidencias de transaminasas elevadas (> 3X ULN confirmada por un análisis repetido) fueron de 0,21 % (n = 21) para los pacientes tratados con simvastatina y 0,09 % (n = 9) para los pacientes tratados con placebo.

Se recomienda que los exámenes de LFT se realicen antes de iniciar el tratamiento y de ahí en adelante cuando resulte clínicamente indicado. Se debe poner especial atención a los pacientes que desarrollan niveles elevados de transaminasas séricas, y en estos pacientes se debieran repetir las mediciones prontamente y luego realizarlas con mayor frecuencia. Si los niveles de transaminasas muestran signos de progresión, especialmente si ellos se elevan a 3X ULN y son persistentes, el medicamento debiera ser discontinuado. Nótese que la ALT puede provenir del músculo, por tanto un alza de la ALT con CK podría indicar una miopatía (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

Han habido reportes infrecuentes posteriores a la comercialización indicando casos de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo la simvastatina. En caso de producirse una lesión hepática con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con JUVICOR, se debiera interrumpir rápidamente la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reinicie el JUVICOR.

El fármaco debe ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Está contraindicado el uso de JUVICOR en caso de presencia de enfermedades hepáticas activas o alzas no explicadas en las transaminasas.

Al igual como ocurre con otros agentes reductores de lípidos, se han reportado alzas moderadas (menores de 3X ULN) luego de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron poco tiempo después de iniciada la terapia con simvastatina, fueron a menudo transitorios, no estuvieron acompañados de ningún síntoma ni fue necesario interrumpir el tratamiento.

Reacciones de Hipersensibilidad

Posterior a la comercialización ha habido informes de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son informadas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

voluntariamente por una población de tamaño indefinido, generalmente no es posible estimar con confianza sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con sitagliptina, con algunos informes ocurridos después de la primera dosis. Si se sospecha la aparición de una reacción de hipersensibilidad, discontinúe el JUVICOR, determine otras posibles causas del evento, y aplique un tratamiento alternativo. (Ver **CONTRAINDICACIONES**; **EFECTOS LATERALES**, ***Experiencia Posterior a la Comercialización***.)

VI. EMBARAZO

JUVICOR

JUVICOR está contraindicado durante el embarazo. No existen estudios adecuados y bien controlados de JUVICOR o sus componentes individuales en mujeres embarazadas; por lo tanto, no se ha establecido la seguridad de JUVICOR en mujeres embarazadas. La ateroesclerosis es un proceso crónico y habitualmente la discontinuación de los medicamentos reductores de lípidos debiera tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, no se debiera usar JUVICOR en mujeres que están embarazadas, tratando de quedar embarazadas o que tienen la sospecha de estar embarazadas. Se debiera suspender el tratamiento con JUVICOR durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Sitagliptina

La sitagliptina no resultó teratogénica en dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejos que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). Se ha observado en ratas un leve incremento de malformaciones costales fetales (ausencia, costillas hipoplásicas y onduladas) con dosis de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En la descendencia de ratas que han recibido dosis de 1000 mg/kg/día se han observado leves disminuciones en los pesos corporales medios previo al destete en ambos sexos y un aumento de peso corporal posterior al destete en machos. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos.

Simvastatina

Se han recibido reportes infrecuentes de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa íntimamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas resultó comparable con aquella observada en la población general. El número de embarazos resultó estadísticamente suficiente para excluir un incremento de 2,5 veces o mayor en las anomalías congénitas por sobre la incidencia base.
Aunque no existe evidencia de que la incidencia de anormalidades congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa íntimamente relacionado difiera de aquella observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina podría reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis de colesterol.

VII. MADRES NODRIZAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

JUVICOR

Se desconoce si la simvastatina o sus metabolitos se excretan o no en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas serias, las mujeres que toman JUVICOR no debieran amamantar a sus hijos (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Sitagliptina

La sitagliptina se secreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si la sitagliptina se excreta o no en la leche humana.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JUVICOR en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

IX. USO EN ANCIANOS

JUVICOR

Es conocido que la sitagliptina se excreta de manera importante por medio de los riñones. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan disminuida su función renal, podría resultar útil monitorear la función renal en estos pacientes (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética***, ***Características en Pacientes Geriátricos***, *Sitagliptina*; **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, ***Pacientes con Insuficiencia Renal***).

Sitagliptina

En estudios clínicos no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre sujetos de 65 años o más y sujetos más jóvenes. Aunque esta y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y aquellos más jóvenes, no se puede excluir una mayor sensibilidad en algunos sujetos mayores.

Simvastatina

En el caso de pacientes mayores de 65 años de edad que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, según lo determinado mediante la reducción en el C-total y LDL-C, pareció similar a aquella observada en la población total, y no se evidenció un aumento en la frecuencia total de hallazgos adversos clínicos o de laboratorio.
Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con 80 mg/día de simvastatina, los pacientes mayores de 65 años de edad presentaron un aumento en el riesgo de miopatía comparado con los pacientes menores de 65 años de edad.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Sitagliptina y simvastatina

Los resultados de estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que el JUVICOR (sitagliptina y simvastatina) es bioequivalente a la administración concomitante de sitagliptina (JANUVIA) y

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

simvastatina (ZOCOR) como comprimidos individuales.

La sitagliptina y simvastatina no tienen una interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Hubo un incremento en el área bajo la curva (AUC, 26 %) y la concentración máxima promedio del medicamento ($C_{máx}$, 41 %) de digoxina con la administración concomitante de 100 mg de sitagliptina y 80 mg de simvastatina durante 5 días. Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. No se recomienda ningún ajuste en la dosis de la digoxina ni del JUVICOR. Los pacientes que reciben digoxina debieran ser monitoreados adecuadamente.

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética medicamentosa que involucren a JUVICOR y medicamentos diferentes de la digoxina; sin embargo, dichos estudios han sido conducidos con los componentes individuales de JUVICOR, la sitagliptina y simvastatina.

Sitagliptina

En estudios de interacción medicamentosa, la sitagliptina no tuvo efecto clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, warfarina y anticonceptivos orales. Sobre la base de estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8 ni 2C9 del CYP. Sobre la base de datos *in vitro*, tampoco resulta esperable que la sitagliptina inhiba la CYP2D6, 1A2 ni 2B6, ni induzca la CYP3A4.

La administración concomitante de dosis múltiples dos veces al día de metformina con sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Se han conducido análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos frecuentemente administrados a pacientes con diabetes tipo 2, que incluye agentes reductores del colesterol (por ej., estatinas, fibratos, ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ej., clopidogrel), antihipertensivos (por ej., inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroidales (por ej., naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (por ej., bupropión, fluoxetina, sertralina), anihistamínicos (por ej., cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ej., omeprazol, lanzoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (por ej., sildenafil).

El AUC y la $C_{máx}$ de la sitagliptina se vieron aumentadas en aproximadamente 29 % y 68 %, respectivamente, en sujetos con la administración de una dosis única oral de 100 mg de sitagliptina y una dosis única oral de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor sonda de la p-glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideran clínicamente significativos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Simvastatina

Medicamentos Contraindicados

Está contraindicado el uso concomitante de los siguientes medicamentos:

Inhibidores potentes de la CYP3A4: la simvastatina es metabolizada por la CYP3A4 pero no posee actividad inhibitoria sobre la CYP3A4; por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones

plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por la CYP3A4. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 incrementan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación de la simvastatina. Inhibidores potentes de la CYP3A4: Está contraindicado el uso concomitante con medicamentos rotulados como poseedores de un potente efecto inhibitorio de la CYP3A4 en dosis terapéuticas (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona). Ver **CONTRAINDICACIONES**; **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis;*** **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética***.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: ver **CONTRAINDICACIONES**; **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis;*** **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética, Interacciones Medicamentosas***, *Simvastatina.*

Otras interacciones medicamentosas

Otros fibratos: El riesgo de miopatía se ve aumentado por el gemfibrozilo (ver **CONTRAINDICACIONES**) y otros fibratos (excepto el fenofibrato); estos medicamentos reductores de lípidos pueden provocar miopatía cuando se administran solos. Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no existe evidencia de que el riesgo de miopatía sea mayor que la suma de los riesgos individuales de cada agente. Ver **CONTRAINDICACIONES**; **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía/rabdomiolisis puede verse aumentado por la administración concomitante de ácido fusídico (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis;*** **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacocinética, Interacciones Medicamentosas,*** *Simvastatina*).

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se ve aumentado por la administración concomitante de amiodarona con simvastatina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**; **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

Bloqueadores del canal de calcio: El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se ve aumentado por la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**; **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

Inhibidores moderados de la CYP3A4: Pacientes que toman otros medicamentos rotulados como poseedores de un moderado efecto inhibitorio sobre la CYP3A4 concomitantemente con JUVICOR, especialmente en dosis más altas del componente simvastatina, podrían tener un riesgo mayor de miopatía (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

Niacina (ácido nicotínico) (>1 g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiolisis con la administración concomitante de simvastatina con dosis de niacina que modifican los lípidos (> 1 g/día) (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

Colchicina: Ha habido informes de miopatía y rabdomiolisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se aconseja un monitoreo clínico acucioso de estos pacientes que toman colchicina y JUVICOR.

Otras interacciones

El jugo de pomelo contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que son metabolizados por la CYP3A4. El efecto del consumo típico (1 vaso de 250 ml al día) es mínimo (un 13 % de aumento en la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa plasmática activa según lo medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y la ausencia de relevancia clínica.

Sin embargo, debido a que cantidades más grandes aumentan de manera significativa los niveles

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

plasmáticos de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, se debe evitar el consumo de jugo de pomelo durante la terapia con JUVICOR (ver **PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiolisis***).

Derivados de la cumarina
En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, una dosis de 20-40 mg/día de simvastatina potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Tasa Normalizada Internacional (INR), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios en voluntarios y pacientes, respectivamente. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debiera determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar el JUVICOR y con la frecuencia suficiente durante la terapia inicial de manera de asegurarse que no se produce una alteración en el tiempo de protrombina. Una vez documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorear a los intervalos habitualmente recomendados para los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis de JUVICOR o se discontinúa su uso, se debiera repetir el mismo procedimiento. La terapia con simvastatina no ha sido asociada con hemorragia o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están recibiendo anticoagulantes.

XI. EFECTOS LATERALES

JUVICOR

En un análisis combinado de subgrupo de 19 estudios clínicos controlados de sitagliptina que involucró a 1582 pacientes cuya terapia de base incluía simvastatina, las incidencias de reacciones adversas para los pacientes tratados con sitagliptina y simvastatina (n = 827) fueron similares a aquellas de pacientes tratados con la terapia control (placebo o comparador activo) y simvastatina (n = 755). Entre estos pacientes, un 3,3 % del grupo tratado con sitagliptina y un 4,2 % de los sujetos control discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas.

Sitagliptina

La sitagliptina resultó generalmente bien tolerada en estudios clínicos controlados tanto como monoterapia como en una terapia de combinación, con una discontinuación de la terapia debido a experiencias clínicas adversas similar a aquella con placebo.

En cuatro estudios clínicos controlados con placebo, tanto como monoterapia (un estudio de 18 semanas de duración y uno de 24 semanas) y como terapia auxiliar de combinación con metformina o pioglitazona (ambos estudios de 24 semanas de duración), hubo 1082 pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día y 778 pacientes que recibieron placebo. (Dos de estos estudios incluyeron también 456 pacientes con 200 mg diarios de sitagliptina, dos veces la dosis diaria recomendada). No se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento que ocurrieran en > 1 % de los pacientes que recibieron 100 mg de sitagliptina. En general, el perfil de seguridad de la dosis de 200 mg diarios fue similar a aquel de la dosis de 100 mg diarios.

En un análisis combinado preespecificado de los estudios anteriores, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglicemia en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina fue similar a aquella con placebo (1,2 % comparado con 0,9 %). Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales especificas en pacientes tratados con sitagliptina o placebo fueron: dolor abdominal (sitagliptina, 2,3 %; placebo, 2,1 %), náuseas (1,4 %, 0,6 %), vómitos (0,8 %, 0,9 %) y diarrea (3,0 %, 2,3 %). todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglicemia se basaron en todos los informes de hipoglicemia sintomática. No fue necesaria la medición concomitante de la glucosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Combinación Auxiliar con una Sulfonilurea

En un estudio controlado con placebo, de 24 semanas de duración, donde se utilizó una dosis de 100 mg de sitagliptina en combinación con glimepirida o con glimepirida y metformina (sitagliptina, N = 22; placebo, N = 219), la reacción adversa relacionada con el medicamento informada en más del 1 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo fue la hipoglicemia (sitagliptina, 9,5 %; placebo, 0,9 %).

Combinación Auxiliar con Metformina y un Agonista de PPARγ

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina en dosis de 100 mg combinada con metformina y rosiglitazona (sitagliptina, N = 170; placebo, N = 92),las reacciones adversas relacionadas con el medicamento informadas hasta el punto de tiempo principal en la Semana 18 por más del 1 % de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2,4 %; placebo, 0,0 %), diarrea (1,8 %, 1,1 %), náuseas (1,2 %, 1,1 %), hipoglicemia (1,2 %, 0,0 %) y vómitos (1,2 %, 0,0 %). Hasta la Semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento informadas en más del 1% de los pacientes tratados con sitagliptina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2,4 %, 0,0 %), hipoglicemia (2,4 %, 0,0 %), infección del tracto respiratorio superior (1,8 %, 0,0 %), náuseas (1,2 %, 1,1 %), tos (1,2 %, 0,0 %), infección micótica de la piel (1,2 %, 0,0 %), edema periférico (1,2 %, 0,0 %) y vómitos (1,2 %, 0,0 %).

Terapia Inicial de Combinación con Metformina

En un estudio factorial, controlado con placebo, 24 semanas de duración, de terapia inicial con 100 mg de sitagliptina en combinación con metformina en dosis de 1000 mg o 2000 mg por día (administrada como 50 mg de sitagliptina/500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el fármaco informadas en más del 1 % de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (N = 372) y con mayor frecuencia que en pacientes tratados sólo con metformina (N = 364) fueron: diarrea (sitagliptina más metformina, 3,5 %; metformina, 3,3 %), dispepsia (1,3 %; 1,1 %), flatulencia (1,3 %; 0,5 %), vómitos (1,1 %; 0,3 %) y dolor de cabeza (1,3 %; 1,1 %). La incidencia de hipoglicemia fue de 1,1 % en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina y 0,5 % en pacientes que recibieron sólo metformina.

Terapia Inicial de Combinación con un Agonista de PPARγ

En un estudio de 24 semanas de duración de terapia inicial con 100 mg/día de sitagliptina en combinación con 30 mg/día de pioglitazona, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en más del 1 % de los pacientes tratados con sitagliptina y pioglitazona (N = 261) y con más frecuencia que en los pacientes tratados sólo con pioglitazona (N = 259) fue una disminución de la glucosa sanguínea (asintomática) (sitagliptina con pioglitazona, 1,1 %; pioglitazona, 0,0 %). La incidencia de hipoglicemia (asintomática) fue de 0,4 % en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con pioglitazona y 0,8 % en pacientes que recibieron pioglitazona.

Combinación Auxiliar con Insulina

En un estudio controlado con placebo, 24 semanas de duración, de 100 mg de sitagliptina combinada con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el fármaco informadas por más del 1 % de los pacientes tratados con sitagliptina (N = 322) y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N = 319) fueron: hipoglicemia (sitagliptina, 9,6 %; placebo, 5,3 %), influenza (1,2 %, 0,3 %) y dolor de cabeza (1,2 %, 0,0 %).

Pancreatitis

En un análisis combinado de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos provenientes de 10.246 pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de sitagliptina (N = 5429) o los correspondientes sujetos control (con activo o placebo) (N = 4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por cada 10 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 paciente-años para la sitagliptina y 4

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

pacientes con un evento en 3942 paciente-años para el control). (Ver **PRECAUCIONES**, ***Pancreatitis***)

En pacientes tratados con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en el ECG (incluyendo el intervalo QTc).

Simvastatina

La simvastatina resulta generalmente bien tolerada; la mayor parte de sus efectos laterales son de carácter leve y transitorio. Menos del 2 % de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos controlados debido a efectos laterales atribuibles a la simvastatina.

En los estudios clínicos controlados previos a la comercialización, los efectos adversos ocurridos con una frecuencia de 1 % o más y considerados por el investigador como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con el medicamento fueron: dolor abdominal, estreñimiento y flatulencia. Otros efectos laterales observados en 0,5 – 0,9 % de los pacientes fueron astenia y dolor de cabeza.

En raras ocasiones se ha reportado miopatía. Ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***.

En HPS (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Estudios Clínicos, Simvastatina***, *Alto Riesgo de Enfermedad Coronaria (CHD) o Enfermedad Coronaria Existente*) que incluyó 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con simvastatina y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años de duración del estudio. En este megaestudio sólo se registraron los efectos adversos serios y discontinuaciones debidas a algún efecto adverso. Las tasas de discontinuación debido a efectos laterales fueron comparables (4,8 % en pacientes tratados con simvastatina comparado con 5,1 % en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue <0,1 % en pacientes tratados con simvastatina. Se observaron transaminasas elevadas (>3X ULN confirmado por un análisis repetido) en el 0,21 % (n = 21) de los pacientes tratados con simvastatina comparado con el 0,09 % (n = 9) de los pacientes tratados con placebo.

En 4S (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Estudios Clínicos, Simvastatina***, *Enfermedad Coronaria*) donde se incluyen 4444 pacientes tratados con 20-40 mg/día de simvastatina (n = 2221) o placebo (n = 2223), los perfiles de seguridad y tolerabilidad resultaron comparables entre los grupos de tratamiento durante la mediana de 5,4 años de duración del estudio.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso de sitagliptina posterior a su comercialización (como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperglicémicos) o en estudios clínicos (diferentes de aquellos descritos anteriormente) o durante el uso de simvastatina posterior a su comercialización. Debido a que las reacciones enumeradas a continuación son informadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, generalmente no es posible estimar con confianza sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis

Trastomos de la sangre y sistema linfático: anemia

Trastomos psiquiátricos: insomnio; depresión

Trastomos del sistema nervioso: dolor de cabeza; mareos; parestesia; neuropatía periférica
Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis; pancreatitis aguda, que incluye pancreatitis hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal (ver **PRECAUCIONES**, ***Pancreatitis***); estreñimiento; vómitos; náuseas; diarrea; dispepsia

Trastornos hepatobiliares: hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática fatal y no fatal

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: exantema; prurito; alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: calambres musculares; mialgia; rabdomiolisis; artralgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmune-mediada (IMNM), una miopatía autoinmune, asociados con el uso de estatinas. IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y quinasa creatina sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; la biopsia muscular muestra miopatía necrotizante sin inflamación importante, que mejora con agentes inmunosupresores (ver **PRECAUCIONES, Miopatía / rabdomiólisis**).

Trastornos renales y urinarios: empeoramiento de la función renal, que incluye insuficiencia renal aguda (la que a veces requiere de diálisis)

Trastornos del sistema reproductivo y mamas: disfunción eréctil.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxis, angioedema, exantema, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones exfoliativas de la piel, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de sitagliptina (ver **CONTRAINDICACIONES**; **PRECAUCIONES**, ***Reacciones de Hipersensibilidad***).

Muy infrecuentemente se ha reportado un aparente síndrome de hipersensibilidad con el uso de simvastatina, el que ha incluido algunos de las siguientes características: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento del ESR, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, enrojecimiento, disnea y malestar.

Posterior a la comercialización han habido informes infrecuentes de deterioro cognitivo (por ej., pérdida de memoria, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos han sido informados con todas las estatinas. Los informes son generalmente no serios, y reversibles con la discontinuación de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición de síntomas (1 día hasta años) y hasta la resolución del síntoma (una mediana de 3 semanas).

XIa. Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas a nivel de exámenes de laboratorio fue similar en pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina comparada con aquella observada en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos se observó un pequeño incremento en el recuento de leucocitos (una diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en el WBC comparado con el placebo; WBC basal promedio de aproximadamente 6600 células/microlitro) debido a un aumento en los neutrófilos. Esto se ha observado en la mayoría de los estudios pero no en todos ellos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera como clínicamente relevante.

Simvastatina

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

De manera infrecuente se han reportado alzas marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. Se ha informado un alza de la fosfatasa alcalina y de la γ-glutamil transpeptidasa. Las anormalidades en las pruebas de función hepática generalmente han sido leves y transitorias. Se han informado aumentos en los niveles séricos de CK, derivada de músculo esquelético (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/rabdomiolisis***).

Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con el uso de estatinas, incluida la simvastatina.

XII. SOBREDOSIS

JUVICOR

En caso de una sobredosis es razonable utilizar las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, sacar el material no absorbido desde el tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) y aplicar terapia de apoyo si resulta necesario.

Sitagliptina

Durante los estudios clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina generalmente resultaron bien toleradas. En 1 estudio con una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el QTc considerados como sin relevancia clínica (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, ***Farmacodinamia***, ***Sitagliptina***, *Electrofisiología Cardíaca*). No existe experiencia en estudios clínicos con dosis por sobre los 800 mg. En estudios de Fase I con dosis múltiple, no se observaron reacciones clínicas adversas relacionadas con la dosis con sitagliptina en dosis de hasta 600 mg por día durante períodos de hasta 10 días y de 400 mg por día durante períodos de hasta 28 días.

La sitagliptina resulta poco dializable. En estudios clínicos, aproximadamente un 13,5 % de la dosis fue removido durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Es posible considerar una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por medio de una diálisis peritoneal.

Simvastatina

Se han reportado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

XIII. DISPONIBILIDAD

Disponible.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

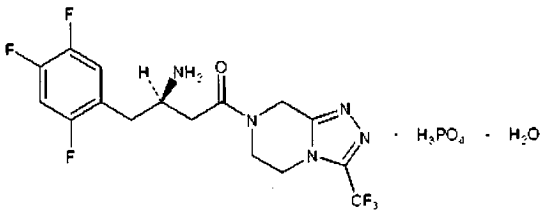
XIV. QUÍMICA

Los comprimidos de JUVICOR contienen sitagliptina fosfato, un agente activo por vía oral inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y simvastatina, un agente reductor de lípidos que es derivado sintéticamente de un producto de fermentación del *Aspergillus terreus.*

La sitagliptina fosfato, un inhibidor activo por vía oral, potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), está descrito químicamente como:
7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]p

irazine fosfato (1:1) monohidrato.

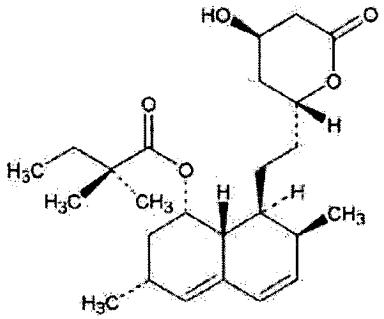
La fórmula empírica es $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H2O$ y el peso molecular es 523,32. La fórmula estructural es:



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

La simvastatina se describe químicamente como [1*S*-[1a,3a,7ß,8ß(2*S**,4*S**),8aß]]-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-piran-2-il)etil]-1-naftalenil 2,2-dimetilbutanoato.

La fórmula empírica es $C_{25}H_{38}O_5$ y el peso molecular es 418,57. La fórmula estructural es:



La simvastatina es un polvo blanco cristalino, prácticamente insoluble en agua y plenamente soluble en cloroformo, metanol y etanol.

XV.COMPOSICIÓN

XVa. Ingredientes Activos

Cada comprimido bicapa de JUVICOR contiene 128,5 mg de sitagliptina fosfato monohidrato, lo que equivale a 100 mg de base libre, y según corresponda: 10 mg, 20 mg ó 40 mg de simvastatina.

XVb. Ingredientes Inactivos

Cada comprimido bicapa de JUVICOR contiene los siguientes ingredientes inactivos:

Según fórmula aprobada en Resolución de registro

~~fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearil fumarato de sodio,~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

~~estearato de magnesio, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidrato, lactosa monohidrato y almidón de maíz. Además, JUVICOR contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol (macrogol), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, y óxido de hierro negro. Butilhidroxianisol.~~

XVI. ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C.

XVII.FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Código ATC: A10BH51

Clasificación ATC: Inhibidores de la 4-dipeptidil peptidasa.

XVIIa. Mecanismo de Acción

Sitagliptina

La sitagliptina es miembro de una clase de agentes antihiperglicémicos denominados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que mejoran el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2 mediante el aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las hormonas incretinas, incluyendo el péptido 1 tipo glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día, y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y GIP aumentan la síntesis de insulina y su liberación desde las células beta pancreática mediante rutas de señalización intracelulares que involucran el AMP cíclico. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora el nivel de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y liberación de insulina. Con niveles mayores de insulina, se estimula la captura de glucosa en los tejidos. Además, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas. Una disminución de las concentraciones de glucagón, junto con niveles mayores de insulina, conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa sanguínea. Los efectos del GLP-1 y GIP son dependientes de glucosa de modo que cuando las concentraciones de glucosa sanguínea son bajas, no se observa estimulación de liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por parte del GLP-1. Tanto para el GLP-1 como para el GIP, la estimulación de liberación de insulina aumenta a medida que la glucosa se eleva por sobre las concentraciones normales. Adicionalmente, el GLP-1 no impide la respuesta normal del glucagón a la hipoglicemia. La actividad del GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que rápidamente hidroliza las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina impide la hidrólisis de hormonas incretinas por el DPP-4, por tanto aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al aumentar los niveles de incretinas activas, la sitagliptina incrementa la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de una manera dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglicemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) y a menores concentraciones de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo dependiente de glucosa de la sitagliptina es diferente del mecanismo de las sulfonilureas, que aumenta la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos y puede conducir a hipoglicemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un potente y altamente selectivo inhibidor de la enzima DPP-4 y no inhibe las muy relacionadas enzimas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas.

Simvastatina

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La simvastatina es una prodroga y se hidroliza a su forma activa β-hidroxiácido, ácido simvastatínico, después de su administración. La simvastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, una etapa temprana y limitante de la rapidez en la ruta biosintética del colesterol. Además, la simvastatina reduce la VLDL y TG y aumenta el HDL-C.

XVIIb. Farmacocinética

XVIIb-1. Absorción

JUVICOR

Debido a que la administración concomitante de una comida rica en grasa con JUVICOR no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina o simvastatina, el JUVICOR puede administrarse con o sin alimento.

Sitagliptina

La farmacocinética de la sitagliptina ha sido profusamente caracterizada en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, la sitagliptina fue rápidamente absorbida, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana del $T_{máx}$) alcanzadas entre 1 y 4 horas posterior a la dosis. El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. Luego de una dosis única oral de 100 mg en voluntarios sanos, el valor medio del AUC plasmático de la sitagliptina fue 8,52 μM·hr, la $C_{máx}$ fue 950 nM y la vida media terminal aparente ($t_{1/2}$) fue de 12,4 horas. El AUC plasmático de la sitagliptina aumentó aproximadamente un 14 % luego de dosis de 100 mg en el estado estacionario comparado con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra-sujeto y entre sujetos para el AUC de la sitagliptina fueron pequeños (5,8 % y 15,1 %). La farmacocinética de la sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es aproximadamente 87 %.

Simvastatina

La simvastatina es una lactona que es rápidamente hidrolizada *in vivo* al correspondiente ß-hidroxiácido (ácido simvastatínico), un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de simvastatina lactona y ácido simvastatínico dentro de 1,5 horas y 4-6 horas, respectivamente.
Sobre la base de los ensayos de inhibición de la HMG-CoA, con dosis de hasta 120 mg no se observó una desviación importante de la linealidad del AUC de los inhibidores en la circulación general.

XVIIb-2 Distribución

Sitagliptina

El valor medio del volumen de distribución en el estado estacionario luego de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida de manera reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Simvastatina

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tanto la simvastatina como su metabolito ß-hidroxiácido se enlazan en gran cantidad (aproximadamente 95 %) a las proteínas plasmáticas humanas. Estudios en ratas indican que cuando se administró simvastatina radiomarcada, la radioactividad derivada de la simvastatina cruzó la barrera hematoencefálica.

XVIIb-3. Metabolismo

Sitagliptina

Aproximadamente un 79 % de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina, siendo el metabolismo una ruta menor de eliminación.

Luego de una dosis oral de [^{14}C] sitagliptina, aproximadamente un 16 % de la radioactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no resulta esperable que contribuyan a la actividad inhibitoria de la sitagliptina sobre la DPP-4 plasmática. Estudios *in vitro* indican que la principal enzima responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina fue la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8.

Simvastatina

Los principales metabolitos activos de simvastatina presentes en el plasma humano son el ß-hidroxiácido de simvastatina y sus 6'-hidroxi, 6'-hidroximetil y 6'-exometileno derivados. Ya que la simvastatina sufre una importante extracción de primer paso en el hígado, la disponibilidad del fármaco en la circulación general es baja (< 5 %).

XVIIb-4. Eliminación

Sitagliptina

Luego de la administración de una dosis oral de [^{14}C]sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) u orina (87 %) dentro de 1 semana desde la administración de la dosis. La $t_{1/2}$ terminal aparente luego de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas y el clearance renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de la sitagliptina se produce principalmente a través de excreción renal e involucra una secreción tubular activa. La sitagliptina es un substrato para el transportador-3 aniónico orgánico en seres humanos (hOAT-3), el que podría estar involucrado en la eliminación renal de la sitagliptina. La relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina no ha sido establecida. La sitagliptina es también substrato de la p-glicoproteína, la que podría estar también involucrada mediando en la eliminación renal de la sitagliptina. Si9n embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el clearance renal de la sitagliptina.

Simvastatina

Luego de una dosis oral de simvastatina marcada con ^{14}C en hombres, un 13 % de la dosis se excretó en la orina y un 60 % en las heces. Las concentraciones plasmáticas de radioactividad total (simvastatina más metabolitos-^{14}C) alcanzaron un máximo a las 4 horas y disminuyeron rápidamente hasta cerca de 10 % del valor máximo a las 12 horas posterior a la dosis.

XVIIb-5. Características en los Pacientes

Insuficiencia Renal

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Sitagliptina

Se condujo un estudio abierto con dosis única para evaluar la farmacocinética de la sitagliptina (dosis de 50 mg) en pacientes con grados diferentes de insuficiencia renal crónica comparado con sujetos control sanos normales. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada sobre la base del clearance de creatinina como leve (50 a <80 ml/min), moderada (30 a <50 ml/min) y severa (<30 ml/min), así como también pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis. Además, utilizando análisis farmacocinéticos poblacionales se evaluaron los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve o moderada. El clearance de creatinina se midió utilizando mediciones del clearance de creatinina en orina de 24 horas o se calculó a partir de la creatinina sérica sobre la base de la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$CrCl = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{[72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}]} \{\times 0{,}85 \text{ para pacientes mujeres}\}$$

Comparado con sujetos control sanos normales, se observó un incremento aproximado de 1,1 a 1,6 veces en el AUC plasmático de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve. Debido a que aumentos de esta magnitud no resultan clínicamente relevantes, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Los niveles de AUC plasmático de sitagliptina se vieron incrementados en aproximadamente 2 veces y 4 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes con insuficiencia renal severa, incluyendo pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis, respectivamente. No se debiera usar JUVICOR en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, ***Pacientes con Insuficiencia Renal***; **PRECAUCIONES**, ***Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal***.)

Insuficiencia Hepática

Sitagliptina

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 9), el valor medio de AUC y $C_{máx}$ de la sitagliptina aumentó aproximadamente un 21 % y 13 %, respectivamente, comparado con sujetos control sanos equivalentes luego de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntaje Child-Pugh >9).

Índice de Masa Corporal (BMI)

Sitagliptina

El índice de masa corporal no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de Fase I y basado en un análisis farmacocinético poblacional de datos de Fase I y Fase II.

Sexo

Sitagliptina

El sexo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de Fase I y basado en un análisis farmacocinético poblacional de datos de Fase I y Fase II.

Geriátrica

Sitagliptina

Cuando se toman en cuenta los efectos de la edad sobre la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis farmacocinético poblacional. Los sujetos ancianos (65 a 80 años de edad) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores comparado con sujetos más jóvenes.

Simvastatina
En un estudio que incluyó 16 pacientes ancianos entre 70 y 78 años de edad que recibieron 40 mg/día de simvastatina, el nivel medio plasmático de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se vio aumentado en aproximadamente 45 % comparado con 18 pacientes entre 18-30 años de edad. (Ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***; **USO EN ANCIANOS**, ***Simvastatina***.)

Población Pediátrica

Sitagliptina
No se han realizado estudios que caractericen la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes pediátricos.

Raza

Sitagliptina
La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, incluyendo sujetos blancos, hispanos, negros, asiáticos y de otros grupos raciales.

XVIIb-6. Interacciones Farmacológicas

Simvastatina
En un estudio de 12 voluntarios sanos, la simvastatina en una dosis máxima de 80 mg no tuvo efecto sobre el metabolismo de los substratos sonda de CYP3A4, midazolam y eritromicina. Esto indica que la simvastatina no es un inhibidor de la CYP3A4, y por tanto, no resulta esperable que afecte los niveles plasmáticos de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4.

Aunque no existe una comprensión total del mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El incremento en el AUC del ácido simvastatínico presumiblemente se debe, en parte, a la inhibición de la CYP3A4 (ver **CONTRAINDICACIONES**).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem provocó un aumento de 2,7 veces en la exposición del ácido simvastatínico, presumiblemente debido a la inhibición de la CYP3A4 (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).
En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de amlodipina provocó un aumento de 1,6 veces en la exposición del ácido simvastatínico (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de una dosis única de 2 g de niacina de liberación prolongada con 20 mg de simvastatina resultó en un pequeño aumento del AUC de la simvastatina y ácido simvastatínico y en la $C_{máx}$ de las concentraciones plasmáticas de ácido simvastatínico (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

No se conocen rutas específicas de metabolismo del ácido fusídico en el hígado, sin embargo, se sospecha una interacción entre el ácido fusídico y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los que son metabolizados por la CYP3A4 (ver **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***).

El riesgo de miopatía se incrementa por altos niveles de actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

plasma. Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden elevar los niveles plasmáticos de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa y aumentar el riesgo de miopatía (ver **CONTRAINDICACIONES**, **PRECAUCIONES**, ***Miopatía/Rabdomiolisis***; **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, ***Simvastatina***).

XVIIc. Farmacodinamia

Sitagliptina

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina conduce a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante 24 horas, lo que resulta en un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 activo y GIP, un aumento en los niveles plasmáticos de insulina y C-péptido, disminución de las concentraciones de glucagón, reducción de la glucosa en ayunas y una reducción de la fluctuación de glucosa luego de una carga de glucosa oral o una comida.

En un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una monoterapia de metformina, los niveles de glucosa monitoreados a lo largo del día resultaron significativamente más bajos en pacientes que recibieron 100 mg por día de sitagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina comparado con los pacientes que recibieron placebo con metformina (ver Figura 1).

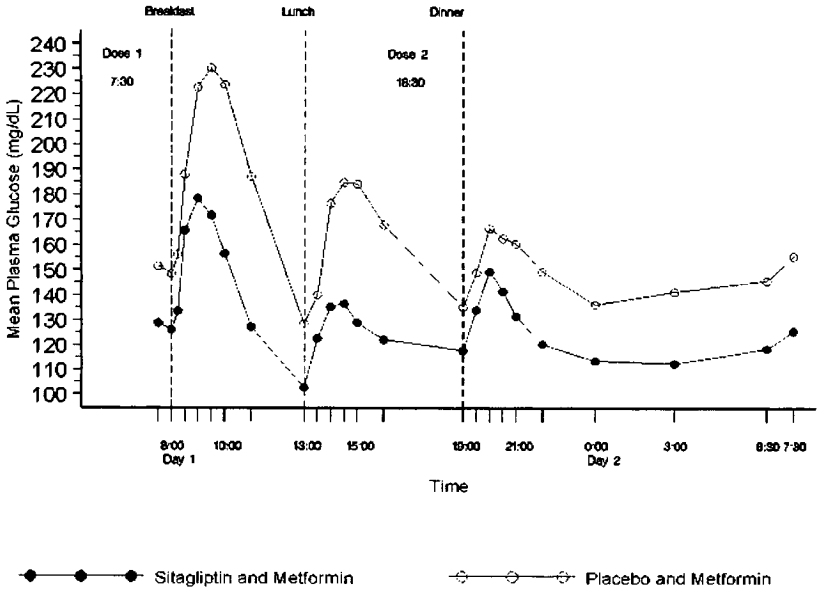


Figura 1: Perfil de Glucosa Plasmática en 24 horas después de un Tratamiento por 4 Semanas con 50 mg BID de Sitagliptina con Metformina o Placebo con Metformina

En estudios clínicos de Fase III de 18 y 24 semanas de duración, el tratamiento con 100 mg diarios de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró significativamente la función de las células beta, según lo determinado mediante varios marcadores, que incluye HOMA-β (Determinación con Modelo Homeostásico-β), proporción proinsulina/insulina, y mediciones del nivel de respuesta de las células beta a partir de frecuentes muestreos para realizar análisis de tolerancia a alimentos.

En estudios de Fase II, una dosis de 50 mg diarios de sitagliptina no proporcionó una eficacia glicémica

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

adicional comparado con 100 mg una vez al día.

En un estudio cruzado, de cuatro períodos, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, doble simulación, en sujetos adultos sanos, se compararon los efectos sobre las concentraciones plasmáticas, posterior a una comida, de GLP-1 activo y total y de glucosa después de la administración concomitante de sitagliptina y metformina, con aquellos efectos observados después de la administración de sitagliptina sola, metformina sola, o placebo, cada uno administrado durante dos días. Las concentraciones medias ponderadas incrementales de GLP-1 activo 4 horas después de una comida se vieron incrementadas en aproximadamente 2 veces después de la administración de sitagliptina sola o bien después de metformina sola comparado con placebo. El efecto sobre las concentraciones de GLP-activo luego de la administración concomitante de sitagliptina y metformina fue aditivo, con un aumento de las concentraciones de GLP-1 activo de aproximadamente 4 veces comparado con placebo. La sitagliptina sola aumentó sólo las concentraciones de GLP-1 activo, lo que refleja una inhibición de la DPP-4, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y GLP-1 total en grado similar. Estos datos concuerdan con diferentes mecanismos para el incremento en las concentraciones de GLP-1 activo. Los resultados provenientes del estudio también demostraron que la sitagliptina, pero no la metformina, aumenta las concentraciones de GIP activo.
En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no disminuyó la glucosa sanguínea ni causó hipoglicemia, lo que sugiere que las acciones insulinotrópicas y de supresión del glucagón que tiene el fármaco son dependientes de la glucosa.

Efectos sobre la presión arterial
En un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes hipertensos bajo terapia con uno o más medicamentos antihipertensivos (incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina-II, bloqueadores del canal de calcio, betabloqueadores y diuréticos), la administración concomitante con sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En estos pacientes, la sitagliptina tuvo un efecto mínimo de reducción de la presión arterial; 100 mg por día de sitagliptina redujeron la presión arterial sistólica ambulatoria media de 24 horas en aproximadamente 2 mm Hg, comparado con placebo. No se han observado reducciones en sujetos con presión arterial normal.

Electrofisiología Cardíaca
En un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, 79 sujetos sanos recibieron una dosis única oral de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo. Con la dosis recomendada de 100 mg no se observó efecto alguno sobre el intervalo QTc obtenido a la concentración plasmática máxima, ni en ningún otro momento durante el estudio. Luego de la dosis de 800 mg, el máximo incremento en el cambio promedio corregido según placebo en el QTc respecto del valor basal a las 3 horas después de la dosis fue de 8,0 mseg. Este pequeño incremento no fue considerado clínicamente significativo Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces mayores que las concentraciones máximas luego de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron diariamente 100 mg de sitagliptina (N = 81) o 200 mg de sitagliptina (N = 63), no se observaron cambios significativos en el intervalo QTc basado en los datos ECG obtenidos al momento de la concentración plasmática máxima esperada.

Simvastatina

Estudios epidemiológicos han demostrado que niveles elevados de C-total, LDL-C, así como también niveles disminuidos de HDL-C están asociados con el desarrollo de ateroesclerosis y aumento de riesgo cardiovascular. Reducir el nivel de LDL-C disminuye este riesgo. Sin embargo, no se ha determinado el efecto independiente de elevar el HDL-C o disminuir los TG sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

coronaria y cardiovascular.

XVIId. Estudios Clínicos

Sitagliptina

Aproximadamente 5200 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados en nueve estudios clínicos de Fase III, doble ciego, controlados con placebo, conducidos para evaluar los efectos de la sitagliptina sobre el control glicémico. Enfermedades comórbidas, que incluyen dislipidemia e hipertensión, fueron frecuentes en los pacientes estudiados y más del 50 % eran obesos (BMI >30 kg/m^2). La mayoría de los pacientes cumplían los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por su nombre en inglés) para el síndrome metabólico. Estos estudios incluyeron a sujetos blancos, hispanos, negros, asiáticos y de otros grupos raciales y étnicos, y los pacientes tenían una edad promedio general de aproximadamente 55 años.

Se realizó un estudio clínico adicional, doble ciego, controlado con placebo, en 151 pacientes japoneses con diabetes tipo 2.

Se realizó un estudio controlado con activo (glipizida) de 52 semanas de duración en 1172 pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban un control glicémico inadecuado con metformina.
Además, se llevó acabo un estudio controlado con activo (metformina) de 24 semanas de duración en 1050 pacientes que se encontraban inadecuadamente controlados sólo con dieta y ejercicio.

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con sitagliptina produjo mejorías clínicamente significativas en la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (PPG) comparada con placebo. En el estudio controlado con activo (glipizida), las mejorías clínicamente significativas en el control glicémico se mantuvieron durante 52 semanas. La sitagliptina proporcionó una mejoría en las mediciones de la función de las células beta (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Farmacodinamia, Sitagliptina***).

Estudios Clínicos como Monoterapia
Un total de 1262 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de la sitagliptina como monoterapia. Los pacientes con un inadecuado control glicémico (HbA_{1c} 7 % a 10 %) fueron aleatorizados para recibir una dosis de 100 mg o 200 mg de sitagliptina o placebo una vez al día.

El tratamiento con una dosis de 100 mg diarios de sitagliptina proporcionó mejorías significativas en HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con placebo (Tablas 2 y 3). Estos estudios incluyeron pacientes con un amplio rango de HbA_{1c} basal. La mejoría en la HbA_{1c} comparado con placebo no se vio afectada por el sexo, edad, raza, terapia previa antihiperglicémica, BMI basal, presencia de síndrome metabólico, o un índice estándar de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Los pacientes con un período de tiempo más breve desde el diagnóstico de diabetes (<3 años) o con una HbA_{1c} basal mayor presentaron reducciones más grandes en la HbA_{1c}. En los estudios de 18 y 24 semanas de duración, entre los pacientes que estaban recibiendo un agente antihiperglicémico al ingresar al estudio, la reducción en la HbA_{1c} respecto del valor basal fue de -0,67 % y -0,85 %, respectivamente, para aquellos que recibieron sitagliptina y -0,10 % y -0,18 %, respectivamente, para aquellos que recibieron placebo. En ambos estudios, la sitagliptina proporcionó una reducción significativa comparado con placebo en la FPG (-19,3 mg/dl en el estudio de 18 semanas y -15,8 mg/dl en el estudio de 24 semanas) a las 3 semanas, el primer punto de tiempo en el que se midió la FPG. En general, la dosis de 200 mg diarios no proporcionó mayor eficacia glicémica que la dosis de 100 mg diarios. El peso corporal no aumento respecto del valor basal con la terapia de sitagliptina en ninguno de los estudios, comparado con una pequeña reducción observada en los pacientes que recibieron

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

placebo (Tabla 3). La incidencia observada de hipoglicemia en pacientes tratados con sitagliptina fue similar con placebo.

Tabla 2

Resultados de HbA_{1c} en Estudios de 18 y 24 Semanas de Duración, Controlados con Placebo, de Sitagliptina en Pacientes con Diabetes Tipo 2†, incluyendo Estratificación por Categoría Basal de HbA_{1c}

	Estudio de 18 Semanas		Estudio de 24 Semanas	
	Sitagliptina 100	Placebo	Sitagliptina 100 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 193	N = 103	N = 229	N = 244
Basal (media)	8,04	8,05	8,01	8,03
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,48	0,12	-0,61	0,18
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-0,60§		-0,79§	
Pacientes (%) que alcanzan una HbA_{1c} <7%	69 (35,8)	16 (15,5)	93 (40,6)	41 (16,8)
Categoría Basal de HbA_{1c}				
$HbA1_c$ (%) Basal >9 %	N = 27	N = 20	N = 37	N = 35
Basal (media)	9,48	9,48	9,59	9,46
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,83	0,37	-1,27	0,25
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-1,20		-1,52	
HbA_{1c} (%) Basal >8 % y <9 %	N = 70	N = 25	N = 62	N = 82
Basal (media)	8,40	8,38	8,36	8,41
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,42	0,19	-0,64	0,16
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-0,61		-0,80	
HbA_{1c} (%)Basal <8 %	N = 96	N = 58	N = 130	N = 127
Basal (media)	7,37	7,41	7,39	7,39
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,42	0,02	-0,40	0,17
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-0,44		-0,57	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.

§ p<0,001 comparado con placebo.

Tabla 3

Parámetros Glicémicos Adicionales y Peso Corporal en Estudios de 18 y 24 Semanas de Duración, Controlados con Placebo, de Sitagliptina en pacientes con Diabetes Tipo 2†

	Estudio de 18 Semanas		Estudio de 24 Semanas	
	Sitagliptina 100 mg	Placebo	Sitagliptina 100 mg	Placebo
FPG (mg/dl)	N = 201	N = 107	N = 234	N = 247
Basal (media)	179,8	183,6	170,2	176,1
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-12,7	7,0	-12,4	4,7
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-19,7§		-17,1§	
PPG a las 2 horas (mg/dl)	‖	‖	N = 201	N = 204
Basal (media)			257,2	270,8
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)			-48,9	-2,2
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)			-46,7§	
Peso Corporal (kg)¶	N = 172	N = 77	N = 193	N = 174
Basal (media)	89,5	91,3	83,9	83,3
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,6	-0,7	-0,2	-1,1
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	0,1#		0,9††	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.
§ p<0,001 comparado con placebo.
ll Datos no disponibles.
¶ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los pacientes que recibieron terapia glicémica de rescate.
# Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo.
†† p<0,01 comparado con placebo.

Estudio Adicional como Monoterapia

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes japoneses para examinar la eficacia del tratamiento con 100 mg diarios de sitagliptina una vez al día comparado con placebo. Este estudio incluyó 151 pacientes (75 tratados con sitagliptina, 76 tratados con placebo) con una edad promedio de 55,3 años, BMI basal de 25,2 kg/m^2, HbA_{1c} promedio basal de 7,6 % y una FPG promedio basal de 163 mg/dl. Luego de 12 semanas, la sitagliptina proporcionó una disminución de -1,05 % en la HbA_{1c} en relación al placebo (sitagliptina: -0,65 % de cambio respecto del valor basal, placebo: 0,41 %, p<0,001).

Terapia Inicial de Combinación con Metformina

Un total de 1091 pacientes con diabetes tipo 2 y control glicémico inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un estudio factorial de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la seguridad y eficacia de la terapia inicial con la combinación de sitagliptina y metformina. Aproximadamente números iguales de pacientes fueron aleatorizados para recibir la terapia inicial con placebo, 100 mg de sitagliptina una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día, o 50 mg de sitagliptina dos veces al día combinado con 500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día.

La terapia inicial con la combinación de sitagliptina y metformina proporcionó mejorías sustantivas en la HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con placebo, con la metformina sola y con la sitagliptina sola (p<0,001; Tabla 4). Una mejoría en la FPG, con una reducción casi máxima de la FPG, se obtuvo en la semana 3 (el primer punto de evaluación luego de iniciada la terapia) y se mantuvo a lo largo de todo el estudio de 24 semanas de duración. Las mediciones de la función de las células beta, HOMA-β y la relación proinsulina/insulina, también mostraron una mayor mejoría con la administración concomitante de sitagliptina y metformina comparado con cualquiera de las monoterapias por sí sola.

La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a aquella observada en los grupos que recibieron sólo metformina o placebo. Las reducciones promedio de HbA_{1c} respecto del valor basal comparado con placebo fueron generalmente mayores en el caso de los pacientes con valores basales mayores de HbA_{1c}. La mejoría en la HbA_{1c} fue generalmente concordante en los subgrupos definidos por sexo, edad, raza o BMI basal. Las reducciones promedio en la HbA_{1c} respecto del valor basal en pacientes que no estaban recibiendo un agente antihiperglicémico al ingresar al estudio fueron: sitagliptina 100 mg una vez al día, -1,06 %; metformina 500 mg bid, -1,09 %; metformina 1000 mg bid, -1,24 %; sitagliptina 50 mg bid con metformina 500 mg bid, -1,59 %; y sitagliptina 50 mg bid con metformina 1000 mg bid, -1,94 %; y en el caso de los pacientes que recibieron placebo, -0,17 %.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 4

Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina y Metformina, Solas o en Combinación como Terapia Inicial†

	Placebo	Sitagliptina 100 mg QD	Metformina 500 mg bid	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina 500 mg bid	Metformina 1000 mg bid	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina 1000 mg bid
HbA_{1c} (%)	**N = 165**	**N = 175**	**N = 178**	**N = 183**	**N = 177**	**N = 178**
Basal (media)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-	-0,83§	-0,99§	-1,57§	-1,30§	-2,07§
Pacientes (%) que alcanzan una HbA_{1c} <7 %	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
FPG (mg/dl)	**N = 169**	**N = 178**	**N = 179**	**N = 183**	**N = 179**	**N = 180**
Basal (media)	196,3	201,4	205,2	203,9	197,0	196,7
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	5,8	-17,5	-27,3	-47,1	-29,3	-63,9
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)	-	-23,3§	-33,1§	-52,9§	-35,1§	-69,7§
PPG a las 2 Horas (mg/dl)	**N = 129**	**N = 136**	**N = 141**	**N = 147**	**N = 138**	**N = 152**
Basal (media)	276,8	285,4	292,7	291,8	283,4	286,9
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	0,3	-51,9	-53,4	-92,5	-78,0	-116,6
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)		-52,2§	-53,7§	-92,8§	-78,3§	-116,9§
Peso Corporal (kg)‖	**N = 167**	**N = 175**	**N = 179**	**N = 184**	**N = 175**	**N = 178**
Basal (media)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Diferencia respecto del Placebo (media ajustada‡)		0,9¶	0,1#	0,4#	-0,1#	-0,3#

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).
‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.
§ p<0,001 comparado con placebo.
‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los pacientes que recibieron terapia glicémica de rescate.
¶ p<0,005 comparado con placebo.
# Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo.

Además, este estudio incluyó pacientes (N = 117) con hipoglicemia más severa (HbA_{1c} >11% o glucosa sanguínea >280 mg/dl) que fueron tratados en régimen abierto con 50 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día. En este grupo de pacientes, el valor basal de HbA_{1c} fue de 11,15 %, la FPG fue de 314,4 mg/dl y la PPG a las 2 horas fue de 441,0 mg/dl. Después de 24 semanas se observaron disminuciones respecto del valor basal de -2,94 % para HbA_{1c}, -126.7 mg/dl para FPG y -207.9 mg/dl para la PPG a las 2 horas. En esta cohorte bajo régimen abierto, se observó a las 24 semanas un incremento mínimo en el peso corporal de 1,3 kg.

Terapia Auxiliar de Combinación con Metformina

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina en combinación con metformina. Todos los pacientes iniciaron una monoterapia con metformina y la dosis aumentó a al menos 1500 mg por día. Los pacientes fueron aleatorizados para agregar ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo, administrado una vez al día.

En combinación con metformina, la sitagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con placebo más metformina (Tabla 5). La mejoría en la HbA_{1c} comparado con placebo no se vio afectada por la HbA_{1c} basal, la terapia antihiperglicémica previa, el sexo, edad, BMI

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

basal, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico, o índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). En ambos grupos de tratamiento se observó una disminución similar en el peso corporal.

Tabla 5
Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina como Terapia Auxiliar de Combinación con Metformina†

	Sitagliptina 100 mg + Metformina	Placebo + Metformina
HbA_{1c} (%)	**N = 453**	**N = 224**
Basal (media)	7,96	8,03
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,67	-0,02
Diferencia respecto del Placebo + Metformina (media ajustada‡)	-0,65§	
Pacientes (%) que alcanzan una HbA_{1c} <7 %	213 (47,0)	41 (18,3)
FPG (mg/dl)	**N = 454**	**N = 226**
Basal (media)	170,0	173,5
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-16,9	8,5
Diferencia respecto del Placebo + Metformina (media ajustada‡)	-25,4§	
2-hour PPG (mg/dl)	**N = 387**	**N = 182**
Basal (media)	274,5	272,4
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-62,0	-11,4
Diferencia respecto del Placebo + Metformina (media ajustada‡)	-50,6§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 399**	**N = 169**
Basal (media)	86,9	87,6
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,7	-0,6
Diferencia respecto del Placebo + Metformina (media ajustada‡)	-0,1¶	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).
‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.
§ p<0,001 comparado con placebo + metformina.
‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los pacientes que recibieron terapia glicémica de rescate.
¶ Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo + metformina.

Estudio Controlado con Activo, con Metformina

Se evaluó la eficacia de la sitagliptina comparada con aquella de la metformina en un estudio de 24 semanas de duración, doble ciego, controlado con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y un inadecuado control glicémico con dieta y ejercicio y que no se encontraban bajo terapia antihiperglicémica (sin terapia por al menos 4 meses). En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 100 mg diarios de sitagliptina (N = 528) o metformina (N = 522) durante 24 semanas. Los pacientes que estaban bajo terapia con metformina recibieron una dosis inicial de 500 mg/día que fue ajustada por el investigador a una dosis de 1500 a 2000 mg/día durante un período de hasta 5 semanas basado en la tolerabilidad. La dosis promedio de metformina luego del período de ajuste fue de aproximadamente 1900 mg/día. Las variables glicémicas medidas incluyeron HbA_{1c} y glucosa en ayunas.

Ambos tratamientos resultaron en una mejoría estadísticamente significativa del control glicémico respecto de la situación basal. La HbA_{1c} promedio basal fue de 7,2 % en la población per protocolo. A las 24 semanas, la reducción de la HbA_{1c} respecto del valor basal fue de -0,43 % para 100 mg diarios de sitagliptina y -0,57 % para la metformina. La diferencia cumplió el criterio preespecificado para confirmar una eficacia comparable de los dos agentes. En un análisis de un subgrupo predefinido, pacientes con una HbA_{1c} basal ≥ 8% también presentaron reducciones similares en ambos grupos (sitagliptina, 1,13 %; metformina, -1,24 %).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La reducción en la FPG fue de -11,5 mg/dl para la sitagliptina y -19,4 mg/dl para la metformina. Los índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y secreción de insulina (HOMA-β) mostraron mejorías similares en ambos grupos. La incidencia total de reacciones adversas gastrointestinales en pacientes tratados con sitagliptina fue de 11,6 % comparado con un 20,7 % en pacientes tratados con metformina. La incidencia de experiencias adversas gastrointestinales específicas fue: diarrea (sitagliptina, 3,6 %; metformina, 10,9 %), náuseas (1,1 %, 3,1 %), dolor abdominal (2,1 %, 3,8 %) y vómitos (0,4 %, 1,3 %). La incidencia de hipoglicemia no resultó significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1,7 %; metformina, 3,4 %). El peso corporal disminuyó respecto del valor basal en ambos grupos de tratamiento (sitagliptina, -0,6 kg; metformina, -1,9 kg).

Estudio controlado con Activo, con Glipizida

Se evaluó la mantención del efecto por tiempo prolongado en un estudio de 52 semanas de duración, doble ciego, controlado con glipizida, en pacientes con diabetes tipo 2 y un inadecuado control glicémico bajo terapia con metformina en dosis ≥ 1500 mg/día. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir como terapia agregada ya sea 100 mg diarios de sitagliptina (N = 588) o glipizida (N = 584) durante 52 semanas. Los pacientes bajo terapia con glipizida recibieron una dosis inicial de 5 mg/día y luego fueron electivamente ajustados por el investigador hasta una FPG objetivo <110 mg/dl, sin hipoglicemia significativa, durante las siguientes 18 semanas. Se permitió una dosis máxima de 20 mg/día para optimizar el control glicémico. Por lo tanto, la dosis de glipizida se mantuvo constante. La dosis promedio de glipizida después del período de ajuste fue de 10,3 mg.

Ambos tratamientos resultaron en una mejoría estadísticamente significativa del control glicémico respecto de la situación basal. Después de 52 semanas, la reducción en la HbA_{1c} respecto del valor basal fue de -0,67 % para la sitagliptina en dosis de 100 mg diarios y -0,67 % para la glipizida, lo que confirma una eficacia comparable de los dos agentes. La reducción en la FPG fue de -10,0 mg/dl para la sitagliptina y -7,5 mg/dl para la glipizida. En un análisis post hoc ("posterior al examen de los datos") los pacientes con una mayor HbA_{1c} basal (≥ 9 %) en ambos grupos presentaron reducciones mayores en la HbA_{1c} respecto del valor basal (sitagliptina, -1,68 %; glipizida, -1,76 %). En este estudio, la relación proinsulina/insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de hipoglicemia en el grupo con sitagliptina (4,9 %) resultó significativamente más baja que aquella observada en el grupo con glipizida (32,0 %). Los pacientes tratados con sitagliptina exhibieron una significativa disminución promedio en el peso corporal respecto del valor basal comparado con un significativo aumento de peso en los pacientes que recibieron glipizida (-1,5 kg vs. +1,1 kg).

Terapia Inicial de Combinación con Pioglitazona

Un total de 520 pacientes con diabetes tipo 2 y control glicémico inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina como terapia inicial en combinación con pioglitazona. Se aleatorizó un número aproximadamente igual de pacientes para que recibieran una terapia inicial de combinación con 100 mg de sitagliptina y 30 mg de pioglitazona diariamente o 30 mg de pioglitazona una vez al día como monoterapia.

Una terapia inicial con la combinación de sitagliptina y pioglitazona proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con la pioglitazona como monoterapia (Tabla 6). En el análisis de un subgrupo predefinido, los pacientes con una HbA_{1c} basal ≥ 10 % presentaron reducciones en la HbA_{1c} de -3,00 % en el grupo que recibió sitagliptina con pioglitazona y de -2,06 % en el grupo que recibió sólo pioglitazona. En pacientes con HbA_{1c} basal < 10 %, las reducciones fueron -1,99 % y -1,14 % en los dos grupos, respectivamente. La mejoría en la HbA_{1c} fue generalmente concordante en los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, BMI basal o duración de la enfermedad.

Los índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y de sensibilidad a la insulina (QUICKI) mostraron mejorías similares en ambos grupos. Las mejorías en las mediciones de la función de las células

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

beta después de una comida fueron mayores con la administración concomitante de sitagliptina y pioglitazona que con la pioglitazona sola. Los pacientes que recibieron sitagliptina con pioglitazona tuvieron un aumento mínimo en el peso corporal comparado con aquellos que recibieron pioglitazona.

Tabla 6

Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina en Combinación con Pioglitazona como Terapia Inicial†

	Sitagliptina 100 mg + Pioglitazona	Pioglitazona
HbA_{1c} (%)	**N = 251**	**N = 246**
Basal (media)	9,50	9,44
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-2,38	-1,49
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada‡)	-0,89§	
Pacientes (%) que obtienen una HbA_{1c} < 7%	151 (60%)	68 (28%)
FPG (mg/dl)	**N = 256**	**N = 253**
Basal (media)	203,3	200,7
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-63,0	-40,2
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada‡)	-22,8§	
PPG a las 2 horas (mg/dl)	**N = 216**	**N = 211**
Basal (media)	282,7	284,1
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-113,6	-68,9
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada‡)	-44,7§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 232**	**N = 218**
Basal (media)	80,4	80,7
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	3,0	1,9
Diferencia respecto de la pioglitazona (media ajustada‡)	1,1¶	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

‡ Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el valor basal.

§ p<0,001 comparado con pioglitazona.

‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT).

¶ p<0,01 comparado con pioglitazona.

Terapia Auxiliar de Combinación con Pioglitazona

Un total de 353 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina en combinación con pioglitazona. Todos los pacientes comenzaron la monoterapia con pioglitazona a una dosis de 30-45 mg por día. Los pacientes fueron aleatorizados para agregar ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo, administrado una vez al día. Las variables glicémicas medidas incluyeron HbA_{1c} y glucosa en ayunas.

En combinación con pioglitazona, la sitagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c} y FPG comparado con placebo más pioglitazona (Tabla 7). La mejoría en la HbA_{1c} comparado con placebo no se vio afectada por la HbA_{1c} basal, la terapia antihiperglicémica previa, el sexo, edad, raza, BMI basal, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico, o índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). No se observó una diferencia significativa entre la sitagliptina y placebo en el cambio en el peso corporal.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 7
Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina como Terapia Auxiliar de Combinación con Pioglitazona†

	Sitagliptina 100 mg + Pioglitazona	Placebo + Pioglitazona
HbA_{1c} (%)	**N = 163**	**N = 174**
Basal (media)	8,05	8,00
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,85	-0,15
Diferencia respecto del placebo + pioglitazona (media ajustada‡)	-0,70§	
Pacientes (%) que obtienen una HbA_{1c} < 7%	74 (45,4)	40 (23,0)
FPG (mg/dl)	**N = 163**	**N = 174**
Basal (media)	168,3	165,6
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-16,7	1,0
Diferencia respecto del placebo + pioglitazona (media ajustada‡)	-17,7§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 133**	**N = 136**
Basal (media)	90,0	85,6
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	1,8	1,5
Diferencia respecto del placebo + pioglitazona (media ajustada‡)	0,2¶	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).
‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.
§ p<0,001 comparado con placebo + pioglitazona.
‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los datos luego de la terapia glicémica de rescate.
¶ Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo + pioglitazona.

Terapia Auxiliar de Combinación con Glimepirida o Glimepirida más Metformina
Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina en combinación con glimepirida (≥ 4 mg por día) o glimepirida con metformina (≥ 1500 mg por día). Los pacientes fueron aleatorizados para agregar ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo, administrados una vez al día. Las variables glicémicas medidas incluyeron HbA_{1c} y glucosa en ayunas.

En combinación con glimepirida o glimepirida más metformina, la sitagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c} y FPG comparado con placebo (Tabla 8). En la población completa del estudio (tanto pacientes con glimepirida como pacientes con glimepirida más metformina)m se observó una reducción en la HbA_{1c} respecto del valor basal comparado con placebo de -0,74 % y en la FPG de -20,1 mg/dl. La mejoría en la HbA_{1c} comparado con placebo fue generalmente concordante en todos los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, BMI basal, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico, o índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o secreción de insulina (HOMA-β). Los pacientes tratados con sitagliptina tuvieron un aumento mínimo en el peso corporal comparado con aquellos que recibieron placebo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 8

Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina como Terapia Auxiliar de Combinación con Glimepirida o Glimepirida más Metformina†

	Sitagliptina 100 mg + Glimepirida	Placebo + Glimepirida	Sitagliptina 100 mg + Glimepirida + Metformina	Placebo + Glimepirida + Metformina
HbA_{1c} (%)	**N = 102**	**N = 103**	**N = 115**	**N = 105**
Basal (media)	8,41	8,46	8,27	8,28
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,30	0,27	-0,59	0,30
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	-0,57§		-0,89§	
Pacientes (%) que obtienen una HbA_{1c} < 7%	11 (10,8)	9 (8,7)	26 (22,6)	1 (1,0)
FPG (mg/dl)	**N = 104**	**N = 104**	**N = 115**	**N = 109**
Basal (media)	183,5	184,6	179,3	178,9
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,9	18,4	-7,8	12,9
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	-19,3¶		-20,7§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 76**	**N = 73**	**N = 102**	**N = 74**
Basal (media)	85,7	81,5	86,5	84,6
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	1,1	0,0	0,4	-0,7
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	1,1#		1,1††	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.

§ p<0,001 comparado con placebo.

‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los datos luego de la terapia glicémica de rescate.

¶ p<0,005 comparado con placebo. # p=0,016 comparado con placebo.

††p=0,007 comparado con placebo.

Terapia Auxiliar de Combinación con Metformina más Rosiglitazona

Un total de 262 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 54 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina en combinación con metformina y rosiglitazona. Pacientes con un control glicémico inadecuado bajo un régimen estable de metformina (≥ 1500 mg por día) y rosiglitazona (≥ 4 mg por día) fueron aleatorizados para agregar ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo, administrado una vez al día. Se evaluaron los parámetros glicémicos en el punto de tiempo principal de la Semana 18 y en la Semana 54.

En combinación con metformina y rosiglitazona, la sitagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con placebo más metformina y rosiglitazona (Tabla 9, Figura 2) en la Semana 18, con mejorías sostenidas hasta el fin del estudio. No se observó una diferencia significativa entre la sitagliptina y placebo en el cambio del peso corporal.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 9 Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Semana 18 y Semana 54 (Visita Final) para la Sitagliptina como Terapia Auxiliar de Combinación con Metformina y Rosiglitazona†

	Semana 18		Semana 54	
	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona	Sitagliptina 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
HbA_{1c} (%)	**N = 168**	**N = 88**	**N = 168**	**N = 88**
Basal (media)	8,81	8,73	8,81	8,73
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-1,03	-0,31	-1,05	-0,28
Diferencia respecto del placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada‡)	-0,72§		-0,77§	
Pacientes (%) que obtienen una HbA_{1c} < 7%	37 (22%)	8 (9%)	44 (26%)	12 (14%)
FPG (mg/dl)	**N = 169**	**N = 89**	**N = 169**	**N = 89**
Basal (media)	182,1	183,5	182,1	183,5
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-30,7	-11,7	-28,0	-10,7
Diferencia respecto del placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada‡)	-19,0		-17,4§	
PPG a las 2 horas (mg/dl)	**N = 142**	**N = 75**	**N = 147**	**N = 77**
Basal (media)	257,8	249,5	256,6	247,7
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-59,9	-22,0	-50,7	-16,6
Diferencia respecto del placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada‡)	-37,9§		-34,1§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 157**	**N = 79**	**N = 115**	**N = 40**
Basal (media)	82,1	87,0	82,0	85,6
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	0,5	0,2	1,9	1,3
Diferencia respecto del placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada‡)	0,3¶		0,6¶	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

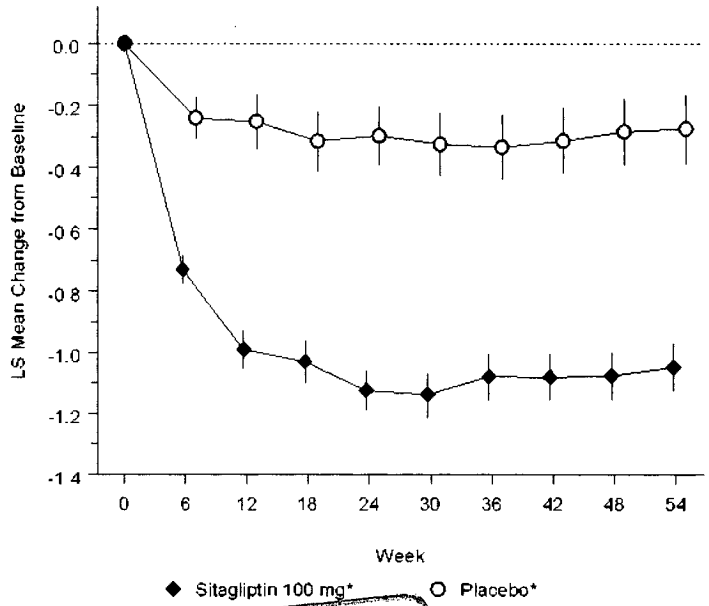
‡ Promedios de mínimos cuadrados para el estatus de la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal.

§ p<0,001 comparado con placebo + metformina + rosiglitazona.

‖ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los datos luego de la terapia glicémica de rescate.

¶ Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo + metformina + rosiglitazona.

Figura 2: Cambio Promedio respecto del Valor Basal para la HbA_{1c} (%) Durante 54 Semanas en un Estudio de Sitagliptina como Terapia Auxiliar en Pacientes Inadecuadamente Controlados con



Metformina y Rosiglitazona†

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

† Población de Todos los Pacientes Tratados; Promedios de mínimos cuadrados ajustados para la terapia antihiperglicémica previa y el valor basal (barras de error = error estándar).

* Agregado a la terapia en curso con metformina y rosiglitazona.

Terapia Auxiliar de Combinación con Insulina (con o sin Metformina)

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para determinar la eficacia de la sitagliptina como terapia auxiliar de combinación con insulina (con o sin metformina). Pacientes bajo terapia con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformina (≥ 1500 mg por día) fueron aleatorizados para que recibieran como terapia de adición ya sea 100 mg de sitagliptina o placebo, administrado una vez al día. Las variables glicémicas medidas incluyeron HbA_{1c}, glucosa en ayunas y glucosa postprandial a las 2 horas.

En combinación con insulina (con o sin metformina), la sitagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA_{1c}, FPG y PPG a las 2 horas comparado con placebo (Tabla 10). La mejoría en la HbA1c comparado con placebo fue generalmente consistente entre todos los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, BMI basal, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes, presencia de síndrome metabólico, e índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y secreción de insulina (HOMA-β). No se observó una diferencia significativa entre la sitagliptina y placebo en el cambio del peso corporal.

Tabla 10

Parámetros Glicémicos y Peso Corporal en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas) para la Sitagliptina como Terapia Auxiliar de Combinación con Insulina o Insulina más Metformina†

	Sitagliptina 100 mg + Insulina (+/- Metformina)	Placebo + Insulina (+/- Metformina)
HbA_{1c} (%)	**N = 305**	**N = 312**
Basal (media)	8,72	8,64
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-0,59	-0,03
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	-0,56‖	
Pacientes (%) que obtienen una HbA_{1c} < 7%	39 (12,8)	16 (5,1)
FPG (mg/dl)	**N = 310**	**N = 313**
Basal (media)	175,8	179,1
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-18,5	-3,5
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	-15,0‖	
PPG a las 2 horas (mg/dl)	**N = 240**	**N = 257**
Basal (media)	290,9	292,1
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	-30,9	5,2
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	-36,1‖	
Peso Corporal (kg)¶	**N = 266**	**N = 266**
Basal (media)	86,6	87,4
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	0,1	0,1
Diferencia respecto del placebo (media ajustada‡)	0,0#	

† Población de Todos los Pacientes Tratados (un análisis de intención-de-tratar).

‡ Promedios de mínimos cuadrados ajustados para el uso de metformina en la Visita 1 (sí/no), uso de insulina en la Visita 1 (premezclada vs. no premezclada [de acción intermedia o prolongada]), y valor basal.

§ La interacción de tratamiento por estrato no fue significativa (p>0,10) para el estrato de metformina y para el estrato de insulina.

‖ p<0,001 comparado con placebo.

¶ Población de Todos los pacientes según fueron Tratados (APaT), excluyendo los datos luego de la terapia glicémica de rescate.

Sin significancia estadística (p>0,05) comparado con placebo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Simvastatina

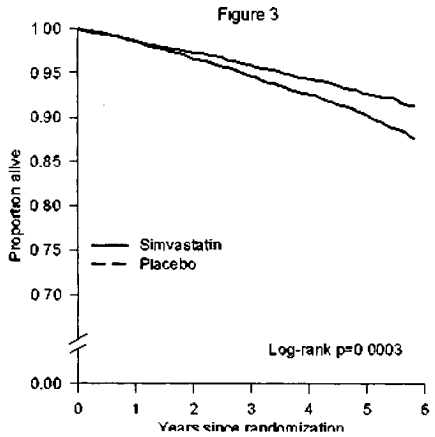
Enfermedad Coronaria

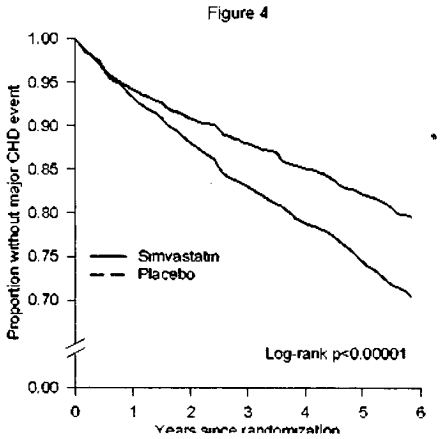
En dos estudios clínicos grandes, controlados con placebo, el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina (N = 4444 pacientes) y el Estudio de Protección del Corazón (N = 20.536 pacientes), se evaluaron los efectos del tratamiento con simvastatina en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios debido a la existencia de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, antecedentes de ictus u otras enfermedades cerebrovasculares. Se probó que la simvastatina reduce: el riesgo de mortalidad total al reducir las muertes por CHD; el riesgo de infarto del miocardio no fatal e ictus; y la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria.

En el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina (4S), se evaluó el efecto de la terapia con simvastatina sobre la mortalidad total en 4444 pacientes con CHD y un colesterol total basal entre 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). En este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, pacientes con angina o infarto del miocardio (MI) previo fueron tratados con dieta, atención estándar, y ya sea 20-40 mg/día de simvastatina (n = 2221) o placebo (n = 2223) durante un período mediana de 5,4 años. Durante el transcurso del estudio, el tratamiento con simvastatina condujo a reducciones promedio en el C-total, LDL-C y TG de 25 %, 35 % y 10 %, respectivamente, y a un aumento promedio de 8 % en el HDL-C. La simvastatina redujo el riesgo de muerte (Figura 3) en un 30 %, p = 0,0003 (182 fallecimientos en el grupo con simvastatina comparado con 256 muertes en el grupo con placebo. El riesgo de muerte por CHD se redujo un 42 %, p = 00001 (111 contra 189 muertes).

La simvastatina también disminuyó el riesgo de sufrir eventos coronarios mayores (muerte por CHD más MI silencioso no fatal verificado en el hospital) (Figura 4) en un 34 %, p<0,00001 (431 contra 622 pacientes con uno o más eventos). El riesgo de sufrir un MI no fatal verificado en un hospital se redujo en un 37 %. La simvastatina redujo el riesgo de tener que someterse a procedimientos de revascularización miocárdica (injerto de derivación coronaria o angioplastía coronaria transluminal percutánea) en un 37 %, p<0,00001 (252 contra 383 pacientes). Además, la simvastatina redujo de manera significativa el riesgo de eventos cerebrovasculares fatales más no fatales (ictus y ataques isquémicos transitorios) en un 28 %, p = 0,033 (75 contra 102 pacientes). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la mortalidad por causas no cardiovasculares. La simvastatina redujo el riesgo de eventos coronarios mayores en un grado similar en todo el rango de niveles basales de colesterol total y LDL-C. El riesgo de muerte en pacientes >60 años de edad disminuyó en un 27 %, y en pacientes <60 años de edad disminuyó un 37 % (p<0,01 en ambos grupos etarios). Debido a que sólo hubo 53 fallecimientos de mujeres, no se pudo evaluar adecuadamente el efecto de la simvastatina sobre la mortalidad en mujeres. Sin embargo, la simvastatina disminuyó el riesgo de sufrir eventos coronarios mayores en un 34 %, p = 0,012 (60 contra 91 mujeres con uno o más eventos). En pacientes con diabetes mellitus, el riesgo de eventos coronarios mayores se redujo en un 55 %, p = 0,002 (24 pacientes contra 44 pacientes).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL





Alto Riesgo de Enfermedad Coronaria (CHD) o Enfermedad Coronaria Existente

El Estudio de Protección del Corazón (HPS) se trató de un estudio grande, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, con una duración promedio de 5 años conducido en 20.536 pacientes (10.269 pacientes con 40 mg de simvastatina y 10.267 pacientes con placebo), y que incluye 5963 pacientes con diabetes mellitus (2978 con simvastatina y 2985 con placebo). Los pacientes tenían entre 40-80 años de edad (un 97 % caucásico) y con alto riesgo de desarrollar un evento coronario mayor (es decir, pacientes con diabetes, antecedentes de ictus u otra enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o con enfermedad coronaria existente). Se determinaron los niveles de LDL-C usando un método directo en muestras extraídas sin tomar en cuenta las comidas (los resultados son cerca de 5 % más bajos que en muestras tomadas en ayunas). Al inicio (basal), 3421 pacientes (17 %) tenía niveles de LDL-C por debajo de 100 mg/dl; 7068 pacientes (34 %) tenía niveles entre 100 y 130 mg/dl; y 10.047 pacientes (49 %) tenía niveles por sobre los 130 mg/dl.

Los resultados del HPS mostraron que 40 mg/día de simvastatina redujeron de manera significativa: la mortalidad general y por CHD; los eventos coronarios mayores (una variable compuesta conformada por el MI no fatal o fallecimientos por VHD); ictus; procedimientos de revascularización (coronarios, periféricos y otros no coronarios); hospitalización debido a angina; y eventos vasculares mayores, una variable compuesta que comprendía los eventos coronarios mayores, ictus o procedimientos de revascularización (ver Tabla 11). Se observaron reducciones de aproximadamente un cuarto en el riesgo de eventos vasculares mayores, eventos coronarios mayores e ictus.

Estas reducciones en el riesgo se encuentran subestimadas debido al hecho que un 33 % de los pacientes en el análisis con-intención-de-tratar no cumplieron con el protocolo del estudio (es decir, pacientes asignados para recibir placebo tomaron una estatina, o pacientes asignados para recibir simvastatina no tomaron el medicamento del estudio). Por tanto, sería esperable que la ingesta de simvastatina de manera continua durante 5 años reduzca el riesgo de estos eventos en al menos un tercio.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 11 Resumen de Reducciones del Riesgo en HPS

Variable	Simvastatina (N=10.269)	Placebo (N=10.267)	Reducción del Riesgo Relativo (%) (95% CI)	Valor p
Primaria				
Mortalidad	1328	1507	13 (6-19)	p=0,0003
Mortalidad por CHD	587	707	18 (8-26)	p=0,0005
Secundarias				
Eventos vasculares mayores*, **	2033	2585	24 (19-28)	p<0,0001
Eventos coronarios mayores*, ***	898	1212	27 (21-33)	p<0,0001
Ictus	444	585	25 (15-34)	p<0,0001
Terciarias Claves				
Revascularización coronaria	513	725	30 (22-38)	p<0,0001
Revascularización periférica y otras no coronarias	450	532	16 (5-26)	p=0,006
Hospitalización debido a angina	1030	1224	17 (10-24)	p<0,00001

*Ver Figura 5 (resultados por características basales).
**Una variable compuesta de infarto miocárdico no fatal, muerte por CHD, ictus o procedimientos de revascularización.
***Una variable compuesta de infarto miocárdico no fatal o muertes por CHD.

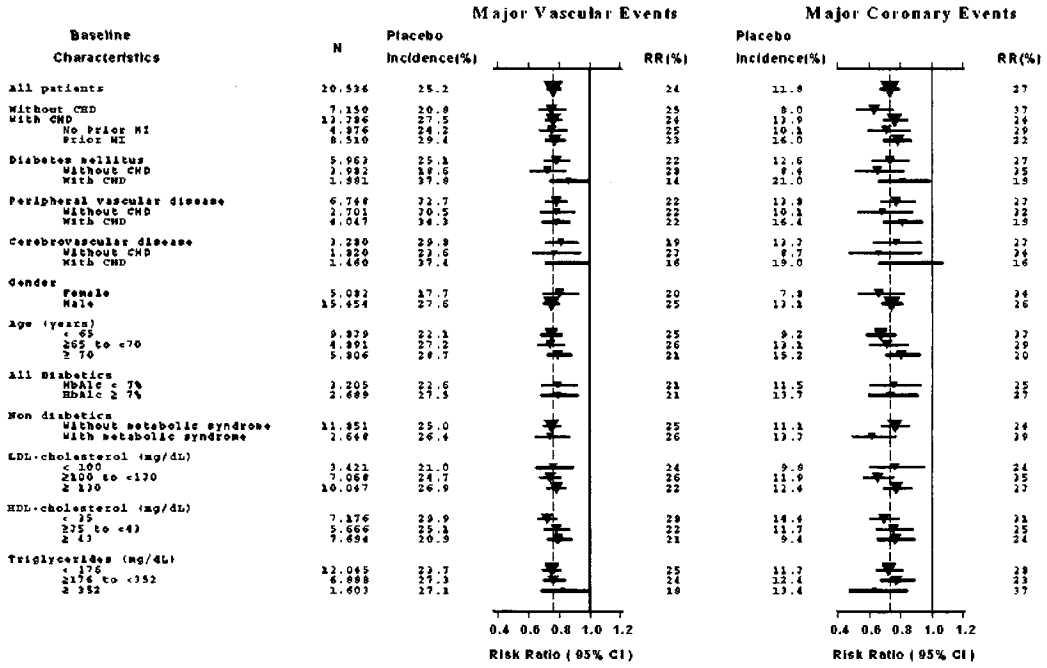
La simvastatina también redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas de diabetes, una variable compuesta conformada por procedimientos de revascularización periférica, amputaciones de una extremidad inferior o úlceras en las piernas, en un 21 % (CI 95 % 2-36 %, p = 0,0293).

Los efectos de la simvastatina sobre los eventos vasculares mayores y eventos coronarios mayores fueron similares en todos los subgrupos de pacientes (ver Figura 5). Entre los participantes diabéticos, los resultados para otras variables medidas fueron generalmente concordantes con otros individuos del al riesgo estudiados en el HPS, incluyendo reducciones del riesgo relativo de 20 % para la mortalidad por causas coronarias, 37 % para el MI no fatal, 24 % para el ictus, y 17 % para revascularizaciones (p ≤ 0,02).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 5

Los Efectos Benéficos del Tratamiento con Simvastatina sobre los Eventos Vasculares Mayores y Eventos Coronarios Mayores en HPS



N= número de pacientes en cada subgrupo. Todos los subgrupos fueron definidos al inicio. La incidencia con placebo es el porcentaje de pacientes en el grupo placebo que tuvieron uno o más MVE o MCE durante el estudio. Los triángulos invertidos son estimaciones puntuales de la tasa de riesgo en el grupo con simvastatina, con sus intervalos de confianza del 95 % representado como una línea. SI el estimado puntual cayó sobre la izquierda de la línea de unidad, el resultado observado fue mejor en pacientes asignados a simvastatina activa. En cambio, si cae a la derecha, el resultado observado fue mejor en los pacientes a quienes se les asignó placebo. Las áreas de los triángulos son proporcionales al número de pacientes con la variable relativa. La línea discontinua vertical representa el estimado puntual del riesgo relativo en la población completa del estudio. RR(%) representa la reducción del riesgo, es decir, (la tasa de 1 riesgo) x 100%.

Las reducciones de riesgo producidas por la simvastatina tanto de eventos coronarios mayores como de eventos vasculares mayores resultaron evidentes y consistentes para todas las características basales mostradas en la Figura 5. Además, estas reducciones en el riesgo fueron evidentes y consistentes independiente de una hipertensión previa tratada, niveles de creatinina hasta el límite de ingreso de 2,3 mg/dl, los niveles de apolipoproteína A-I y B, medicamentos basales cardiovasculares concomitantes (es decir, ASA, betabloqueadores, inhibidores de la ACE o bloqueadores del canal de calcio), estatus de tabaquismo, ingesta de alcohol u obesidad.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (tipo IIa y IIb según Fredrickson)

En la Tabla 12 se presentan los resultados de los estudios que describen la respuesta a la dosis de simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 12

Respuesta a la Dosis en Pacientes con Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta) (Cambio Porcentual promedio respecto del Valor Basal Después de 6 a 24 Semanas)

TRATAMIENTO	N	C-Total	LDL-C	HDL-C	TG*
Estudio Comparativo con la Dosis más Baja					
Simvastatina 5 mg**	109	-19	-26	10	-12
Simvastatina 10 mg**	110	-23	-30	12	-15
Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina					
Placebo	2223	-1	-1	0	-2
Simvastatina 20 mg**	2221	-28	-38	8	-19
Estudio Comparativo con la Dosis más Alta					
Simvastatina 40 mg**	433	-31	-41	9	-18
Estudio Multicéntrico de Hiperlipidemia Combinada					
Placebo	125	1	2	3	-4
Simvastatina 40 mg**	123	-25	-29	13	-28

*mediana del cambio porcentual

**en la noche.

En el Estudio Comparativo con la Dosis más Alta, la reducción porcentual en el LDL-C fue esencialmente independiente del nivel basal. Por el contrario, la reducción porcentual en los triglicéridos estuvo relacionada con el nivel basal de TG. En este estudio, los pacientes con TG >4,0 mmol/l (350 mg/dl) fueron excluidos.

El Estudio Multicéntrico de Hiperlipidemia Combinada, un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, incluyó 130 pacientes con hiperlipidemia (LDL-C >130 mg/dl y TG 300-700 mg/dl) tratados durante 6 semanas en cada período. Simvastatina en dosis de 40 mg/día aumentó el HDL-C promedio en un 13 % (placebo: 3 %) y apolipoproteína A-I en un 8 % (placebo: 4 %).

Hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV según Fredrickson)

Los resultados de los análisis de subgrupos provenientes de dos estudios que incluyen pacientes con hiperlipidemia tipo IV según Fredrickson se presentan en la Tabla 13. Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo; uno fue un estudio cruzado y el otro fue un estudio paralelo. Cada grupo de tratamiento incluyó aproximadamente 30 pacientes. Los respectivos valores basales para los pacientes con enfermedad tipo IV en lo0s 2 estudios fueron: C-total = 279 (7,23) y 233 mg/dl (6,04 mmol/l); LDL-C = 120 (3,11) y 100 (2,59); HDL-C = 37 (0,96) y 35 (0,91); TG = 435 (4,93) y 441 (5,01); VLDL-C = 99 (2,56) y 94 (2,44); no-HDL-C = 243 (6,29) y 198 (5,13).

Tabla 13

Estudios de Hiperlipidemia Tipo IV

	C-Total	LDL-C	HDL-C	TG*	VLDL-C*	No-HDL-C
Estudio Cruzado**						
Placebo	-2	1	3	-11	-9	-3
Simvastatina 40 mg/día	-34	-34	13	-36	-46	-41
Estudio con Diseño en Paralelo**						
Placebo	0	3	3	-13	-10	-1
Simvastatina 20 mg/día	-21	-23	9	-21	-33	-26
Simvastatina 40 mg/día	-26	-25	9	-21	-35	-32

Cambio Porcentual Promedio respecto del Valor Basal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

*mediana del cambio porcentual.
**aproximadamente 30 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III según Fredrickson)
La Tabla 14 presenta los resultados del análisis de subgrupo de 7 pacientes con hiperlipidemia tipo III según Fredrickson (disbetalipoproteinemia; apo E2/2 y VLDL-C/TG >0,25) provenientes de un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 130 pacientes. En este estudio, los valores basales mediana fueron: C-total = 324 mg/dl (8,39 mmol/l), LDL-C (+IDL) = 121 (3,13), HDL-C = 31 (0,80), TG = 411 (4,67), VLDL-C (+IDL) = 170 (4,40) y no-HDL-C = 291 (7,54).

Tabla 14
Efectos Reductores de Lípidos de la Simvastatina, por Seis Semanas, en la Hiperlipidemia de Tipo III
Mediana del Cambio Porcentual respecto del Valor Basal

	C-Total	LDL-C*	HDL-C	TG	VLDL-C*	No-HDL-C
Placebo	-8	-8*	-2	+4	-4*	-8
Simvastatina 40 mg/día	-50	-50*	+7	-41	-58*	-57

*incluye IDL

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota
En un estudio clínico controlado, 4 pacientes de entre 19 y 27 años de edad, con hipercolesterolemia familiar homocigota, recibieron 40 mg/día de simvastatina en una sola dosis o en 3 dosis divididas. En todos los pacientes se observaron reducciones del LDL-C. La reducción promedio de LDL-C para la dosis de 40 mg fue de 14 % (rango 8 % a 23 %, mediana 12 %).

XVIII. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios acerca de los efectos de JUVICOR sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. No obstante, al conducir vehículos u operar máquinas se debiera tomar en cuenta que han habido informes de mareos. (Ver **EFECTOS LATERALES**, ***Experiencia Posterior a la Comercialización.***)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

XIX. INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Se debe informar a los pacientes acerca de los posibles riesgos y beneficios del JUVICOR y de las alternativas de terapia.
Se debiera informar también a los pacientes acerca de la importancia de cumplir las instrucciones dietarias, actividad física regular, monitoreo periódico de la glucosa sanguínea y análisis de la HbA_{1c}, reconocimiento y manejo de la hipoglicemia e hiperglicemia, y determinación de complicaciones de la diabetes. Durante períodos de estrés tales como fiebre, trauma, infección o cirugía, es posible que cambien las necesidades de medicamentos y se debe aconsejar a los pacientes para que soliciten orientación médica con prontitud.

Se debe informar a los pacientes que se han ~~informado~~ reportado reacciones alérgicas durante el uso de sitagliptina posterior a su comercialización. Si aparecen síntomas de reacciones alérgicas (que incluyen exantema, urticaria e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que pueden hacer difícil respirar o tragar), los pacientes deben suspender la ingesta de JUVICOR y buscar rápidamente atención médica.

Los médicos deben instruir a sus pacientes para que lean el Inserto del Envase para el Paciente antes de comenzar la terapia con JUVICOR y volver a leerlo cada vez que se renueve la receta. Se debe instruir a los pacientes respecto de informar a su médico o farmacéutico en caso de desarrollar cualquier síntoma

inusual o en caso de persistencia o agravamiento de cualquier síntoma conocido.

Se debe aconsejar a los pacientes para que cumplan con la dieta recomendada por el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP), un programa de ejercicio regular y análisis periódico en ayunas de un panel de lípidos.

Se debiera aconsejar a los pacientes respecto de aquellas substancias que no debieran tomar concomitantemente con JUVICOR (ver PRECAUCIONES, *Miopatía/Rabdomiolisis*). También se debiera aconsejar a los pacientes respecto de informar a otros profesionales de la salud que están tomando JUVICOR, cuando ellos les receten un nuevo medicamento.

Todos los pacientes que inician una terapia con JUVICOR debieran ser puestos en aviso respecto del riesgo de miopatía y pedirles que informen con prontitud cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular que no tenga explicación. El riesgo que esto ocurra se ve aumentado cuando se ingieren ciertos tipos de medicamento o se consume jugo de pomelo. Ellos debieran analizar con su profesional de la salud el uso de todo medicamento, tanto de receta como venta libre.

Las mujeres en edad fértil debieran ser aconsejadas respecto a usar un método anticonceptivo eficaz para prevenir el embarazo mientras se encuentren usando JUVICOR. Revise los planes futuros de embarazo con sus pacientes y examine con ellos cuándo suspender la ingesta de JUVICOR, si ellas están tratando de quedar embarazadas. Se debe aconsejar a las pacientes que si quedan embarazadas debieran suspender la ingesta de JUVICOR y llamar al profesional sanitario que les atiende.

Las mujeres que se encuentren amamantando no debieran usar JUVICOR. Las pacientes que tienen un trastorno lipídico y se encuentren amamantando debieran ser aconsejadas respecto de examinar las alternativas con su médico.

Exámenes de Laboratorio
Se debiera informar a los pacientes que la respuesta al JUVICOR debe monitorearse por medio de mediciones periódicas de la glucosa sanguínea, HbA_{1c} y niveles de colesterol, teniendo como objetivo disminuir estos niveles hacia el rango normal. La HbA_{1c} resulta especialmente útil para evaluar el control glicémico a largo plazo.

Se recomienda que las pruebas de función hepática se realicen antes de iniciar la terapia con JUVICOR, y de allí en adelante cuando resulte clínicamente indicado.

XX. FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

Sitagliptina

Se evaluó la capacidad de la sitagliptina para mejorar la tolerancia a la glucosa en ratones flacos y obesos inducidos por dieta (DIO) luego de la exposición a glucosa y en ratones diabéticos (db/db). En ratones flacos y DIO, dosis orales únicas de sitagliptina redujeron los niveles sanguíneos de glucosa de manera dependiente de la dosis. También se demostró una disminución aguda de la glucosa sanguínea en ratones diabéticos db/db. Se observó un incremento de 2 a 3 veces en el GLP-1 activo con la dosis de máxima eficacia de 1 mg/kg de sitagliptina en ratones flacos. Estos resultados concuerdan con los datos provenientes de estudios en seres humanos que incluyen pacientes con diabetes tipo 2, y concuerdan con la acción de la sitagliptina como agente antihiperglicémico.

Los datos no clínicos en roedores sugieren que los inhibidores de la DPP-4 podrían tener efectos benéficos sobre la función de las células beta pancreáticas. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora el nivel de respuesta de las células

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

beta a la glucosa, estimula la biosíntesis y liberación de insulina, aumenta la neogénesis de células beta y disminuye la muerte de células beta. Estudios en ratón de modelos de diabetes tipo 2 con un inhibidor selectivo de DPP-4 de estructura similar a la sitagliptina han demostrado también que el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 resulta en una regeneración de células beta y un aumento en la relación entre células beta productoras de insulina y células alfa productoras de glucagón. No se han estudiado en seres humanos los efectos sobre la neogénesis de células beta ni la muerte de células beta.

Simvastatina

La simvastatina es una gamma-lactona obtenida por modificación química de la lovastatina. La hidrólisis de la lactona ya sea por medios químicos o enzimáticos resulta en un dihidroxi ácido abierto. El ácido abierto es la forma activa del compuesto. Se trata de un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, una enzima limitante de la velocidad que juega un rol clave en la ruta de biosíntesis del colesterol. La Ki de inhibición de una preparación de HMG-CoA reductasa solubilizada obtenida de microsomas hepáticos de rata es aproximadamente 1×10^{-10}M.

Se han utilizado dos sistemas para demostrar que la simvastatina es un inhibidor de la síntesis de colesterol: desarrollo de células de mamífero en cultivo e *in vivo* en la rata. Los valores de IC_{50} para la inhibición de la síntesis de esterol en células animales cultivadas por parte de la simvastatina, según lo determinado al medir la incorporación de ^{14}C-acetato en ^{14}C-esterol, son 19,3 nM para células L-M de ratón, 13,3 nM para la línea celular de hepatoma en rata, H4IIE y 15,6 nM para la línea celular de hepatoma en seres humanos, Hep-G2. Estos resultados demuestran que la simvastatina es activa contra la enzima humana así como también en aquella de los roedores.

La inhibición de la incorporación de ^{14}C-acetato en el ^{14}C-colesterol de ratas ha sido usada para evaluar la eficacia *in vivo* de la simvastatina. La simvastatina es un agente activo por vía oral, inhibidor de la síntesis de colesterol, con una valor de ID_{50} menor de 0,15 a 0,2 mg/kg y 87 % de inhibición a una dosis de 2,4 mg/kg por 1 hora después de una dosis oral del fármaco.

Se han realizado estudios en perro para determinar los efectos de la simvastatina sobre la lipoproteína-colesterol total sérica. Se ha demostrado que este modelo animal responde a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en lo que respecta a la disminución del colesterol circulante de manera opuesta a las ratas, las que no muestran efectos sostenidos de estos agentes sobre los niveles de colesterol. En el perro, la simvastatina es un potente agente activo por vía oral que disminuye el colesterol circulante. Esto ocurre en presencia o ausencia del secuestrante de ácido biliar, colestiramina.
En perros tratados con 12 gm por día de colestiramina, el colesterol disminuyó en un promedio de 35 %. El tratamiento de estos perros con 1 y 2 mg/kg/día de simvastatina resulta en una disminución adicional de 29,1 % y 37,6 %, respectivamente, del valor basal establecido con colestiramina. De manera similar, en perros alimentados con comida balanceada, el colesterol disminuye un 26,2 % mediante el tratamiento con 8 mg/kg/día de simvastatina. Los efectos de la simvastatina son principalmente sobre el LDL-C, a pesar del hecho que aproximadamente un 70-80 % del colesterol circulante en el perro se encuentra en forma de HDL-C. En los perros que recibieron colestiramina, el LDL-C disminuyó un 57-72 %, con un 19-38 % de disminución en el HDL-C.

De manera similar, el LDL-C disminuyó un 62 % en perros alimentados con comida balanceada después del tratamiento con 8 mg/kg/día de simvastatina, con una leve disminución en los niveles de HDL-C que no alcanzó a ser significativa.

Se realizaron con ácido simvastatínico estudios farmacológicos complementarios para determinar los efectos sobre sistemas fisiológicos y parámetros biológicos. No se observaron cambios importantes. Se apreciaron efectos menores sobre la secreción de ácido y los parámetros respiratorios en perros.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En conclusión, la simvastatina es un inhibidor competitivo de la enzima clave en la biosíntesis del colesterol, la HMG-CoA reductasa. Esta inhibición se manifiesta en células animales cultivadas e *in vivo* en la rata mediante un bloqueo en la síntesis de colesterol. En el perro, un modelo animal que responde a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la simvastatina es un agente altamente eficaz para reducir el C-total y LDL-C circulantes. La simvastatina carece de efectos significativos sobre los parámetros farmacológicos complementarios.

Metabolismo Preclínico del Fármaco

Simvastatina
La simvastatina es una prodroga bien absorbida que sufre una importante extracción y metabolismo hepático de primer paso. Varios metabolitos son activos como inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sólo en ratones y ratas existe evidencia de que un metabolito de la simvastatina se forma por ß-oxidación. La excreción biliar es la ruta principal de eliminación de los metabolitos de la simvastatina.

La eliminación de la simvastatina en el perro parece asemejarse a aquella en el hombre: (1) patrones de excreción similares, (2) perfiles cualitativamente similares de metabolitos plasmáticos, y (3) una pérdida relativa de actividad de la esterasa en la sangre.

XXI. TOXICIDAD ANIMAL

XXIa. Toxicidad Aguda

Sitagliptina

La LD_{50} aproximada de la sitagliptina administrada por vía oral es >3000 mg/kg (dosis máxima examinada). Esta dosis es equivalente a >200 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria en seres humanos adultos de 100 mg/día. En ratones, la LD_{50} oral aproximada de sitagliptina es 4000 mg/kg. Esta dosis es equivalente a >385 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria en seres humanos adultos de 100 mg/día.

Simvastatina

La LD_{50} oral de simvastatina en ratones es aproximadamente 3800 mg/kg y en ratas aproximadamente 5000 mg/kg.

XXIb. Toxicidad Crónica

Administración concomitante de sitagliptina y simvastatina

Se condujo un estudio de 3 meses de toxicidad oral con la administración concomitante de sitagliptina y simvastatina en ratas para determinar la posibilidad de interacción sobre la toxicidad musculoesquelética y otras posibles interacciones. Las dosis administradas (dosis de sitagliptina/dosis de simvastatina) fueron 0/0, 0/30, 0/60, 180/0, 180/30 y 180/60 mg/kg/día. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en el músculo esquelético en ningún grupo de dosis. Los cambios relacionados con la simvastatina en los órganos blanco fueron generalmente similares a aquellos observados en estudios previos luego de la administración oral de simvastatina a ratas. Ningún cambio relacionado con el tratamiento aparte de la salivación (debido a aversión del gusto) fue considerado como causado por la administración de la sitagliptina, concordante con estudios previos en ratas con la dosis de 180 mg/kg/día. Además, no se observó una interacción significativa entre la sitagliptina y simvastatina. EL AUC para la sitagliptina en este estudio proporcionó un margen aproximado de 20 veces sobre el AUC a la dosis clínica de 100 mg/día de 8,5 uM*hr. Los AUC para simvastatina + ácido simvastatínico (metabolito activo) combinados proporcionaron un margen de hasta 100 veces a una dosis de 60 mg/kg/día de simvastatina,

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

sobre la base de una dosis clínica de 40 mg/día (0,15 uM*hr AUC para simvastatina + ácido simvastatínico).

Sitagliptina

La toxicidad potencial de la sitagliptina se evaluó en una serie de estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 53 semanas de duración en perros y de hasta 27 semanas de duración en ratas. En perros que recibieron sitagliptina por vía oral en dosis de 2, 10 y 50 mg/kg/día, el nivel sin efecto observado fue de 10 mg/kg/día (hasta 6 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria en humanos adultos de 100 mg/día). Los signos físicos relacionados con el tratamiento observados en el grupo con 50 mg/kg/día incluían respiración con la boca abierta, salivación, emesis espumosa blanca, ataxia, temblores, disminución de la actividad y/o postura encorvada. Estos signos fueron transitorios, de menor grado, y se produjeron con una incidencia decreciente durante el transcurso del estudio Además se observó histológicamente una muy leve a leve degeneración del músculo esquelético en los estudios de toxicidad de 14 y 27 semanas de duración con la dosis de 50 mg/kg/día. Sin embargo, no se halló degeneración del músculo esquelético en el estudio de toxicidad de 53 semanas de duración, lo que indica la falta de reproducibilidad o progresión de este cambio con un aumento en la duración del tratamiento. La dosis de 50 mg/kg/día en perros resultó en valores de exposición sistémica 26 veces la exposición en seres humanos a la dosis diaria recomendada de 100 mg/día en humanos adultos. En ratas que recibieron sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 180 mg/kg/día (hasta 23 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis diaria recomendada de 100 mg/día en humanos adultos) no se observó una toxicidad significativa. El único efecto adverso relacionado con el fármaco observado fue la salivación posterior a la dosis, probablemente relacionado con una pésima palatabilidad del fármaco, a dosis de 60 mg/kg/día y 180 mg/kg/día.

Los cambios relacionados con el tratamiento apreciado en animales no se considera que tengan algún efecto clínico a las dosis terapéuticas recomendadas en seres humanos.

En un estudio de toxicidad oral de 16 semanas de duración, perros hembras recibieron 20 mg/kg/día de metformina, sola o combinada con 2, 10 o 50 mg/kg/día de sitagliptina. Se observó ataxia transitoria y/o temblores en el grupo de tratamiento de combinación con dosis alta. Estos signos fueron considerados como un efecto de la sitagliptina debido a que fueron observados en estudios previos en perros con sitagliptina sola en dosis de 50 mg/kg/día. El nivel sin efecto para los cambios relacionados con el tratamiento en este estudio fue 10 mg/kg/día de sitagliptina más 20 mg/kg/día de metformina, que proporcionó una exposición sistémica a la sitagliptina de aproximadamente 6 veces aquella observada en pacientes tratados con 100 mg/kg/día de sitagliptina y una exposición sistémica a la metformina de aproximadamente 2,5 veces aquella observada en pacientes tratados con 2000 mg/día de metformina.

Simvastatina

La administración de niveles altos de dosis de simvastatina y análogos relacionados en una diversidad de especies animales ha revelado un espectro de cambios en varios tejidos. Estos cambios no eran inesperados considerando las grandes dosis usadas, la potencia de estos fármacos para inhibir la síntesis de mevalonato, y el rol esencial de la enzima blanca en la mantención de la homeostasis celular. La gran cantidad de datos generados acerca de varios de estos cambios indican que ellos representan una exageración del efecto bioquímico de estos fármacos en el extremo alto de la curva dosis-respuesta. Por tanto, se ha demostrado que todos los cambios morfológicos en los hígados de ratas, hiperplasia escamosa del epitelio de la primera porción del estómago de ratas y ratones, y hepatotoxicidad en conejos, están directamente relacionados con la inhibición de la HMG-CoA reductasa.

Se han detectado cataratas con niveles altos de dosis en estudios en perros con simvastatina, aunque con una incidencia muy baja. Aunque no existe una correlación clara entre la magnitud de la reducción de los lípidos séricos y el desarrollo de cataratas, se ha observado un constante relación entre altos niveles

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

séricos de fármaco y el desarrollo de catarata con la simvastatina y con agentes relacionados inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Los niveles séricos (expresados como inhibidores totales) en perros que recibieron la dosis mínimamente cataratogénica de 50 mg/kg/día de simvastatina son 10 veces más altos que aquellos observados en el hombre que recibió una dosis de 0,8 mg/kg (basado en una dosis de 40 mg/kg para un hombre de 50 kg).

Se ha observado un alza de las transaminasas séricas en perros que recibieron simvastatina. Estas alzas se producen ya sea como elevaciones crónicas de nivel bajo o como alzas agudas transitorias de enzima en aproximadamente 10-40 % de los perros que reciben este fármaco. Ninguno de los perros que experimentó estas alzas en las transaminasas demostró algún síntoma de enfermedad, y ninguna de loas alzas en las transaminasas ha progresado ha niveles asociados con una necrosis hepática manifiesta, a pesar de continuar con la administración del medicamento. No se han identificado cambios histopatológicos en el hígado de ningún perro que haya recibido simvastatina.

Se ha observado degeneración testicular en dos estudios de seguridad en perros con simvastatina. Estudios especiales diseñados para definir en detalle la naturaleza de estos cambios no han tenido éxito debido a que los efectos son muy poco reproducibles y no relacionados con la dosis, los niveles de colesterol ni con la duración del tratamiento. Se ha administrado simvastatina hasta por 2 años a perros en una dosis de 50 mg/kg/día sin que se observen efectos a nivel testicular.

Se ha observado necrosis de músculo esquelético en 1 estudio en ratas que recibieron 90 mg/kg dos veces al día, pero esta era una dosis letal en ratas.

XXIc. Carcinogenicidad

Sitagliptina

Se condujo un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50. 150 y 500 mg/kg/día. Se observó una incidencia creciente de adenomas y carcinomas hepáticos en los machos con dosis alta y de carcinomas hepáticos en las hembras con dosis alta. Esta dosis en ratas resulta en aproximadamente 58 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria de 100 mg/día en seres humanos adultos. Este nivel de dosis estaba asociado con hepatotoxicidad en ratas. El nivel sin efecto observado para la inducción de neoplasia hepática fue de 150 mg/kg/día, aproximadamente 19 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada de 100 mg.
Puesto que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, esta incidencia creciente de tumores hepáticos en ratas fue probablemente secundaria a una toxicidad hepática crónica con esta dosis alta. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos para los seres humanos.

Sed realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones macho y hembra en dosis orales de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. La sitagliptina no incrementó la incidencia de tumores en ratones en ningún órgano con dosis de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 68 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria de 100 mg/día en seres humanos adultos).

Simvastatina

Los estudios iniciales de carcinogenicidad conducidos en ratas y ratones con simvastatina utilizaron un rango de dosis entre 1 y 25 mg/kg/día. No se halló evidencia de una incidencia, relacionada con el tratamiento, de tipos de tumores en ningún tipo de tejido de ratón. Se observó un aumento estadísticamente significativo ($p<0,05$) en la incidencia de adenomas de célula folicular tiroídea en ratas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

hembra que recibieron 25 mg/kg de simvastatina por día (31 veces la dosis de 40 mg/día en seres humanos). Este tipo de tumor benigno estuvo restringido a ratas hembras; no se observaron cambios similares en ratas macho o en ratas hembra con dosis más bajas (hasta 5 mg/kg/día). Estos tumores son un efecto secundario que refleja una estimulación, mediada por simvastatina, de la depuración de hormona tiroídea en la rata hembra. No se identificó ningún otro aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tipos tumorales en ningún tejido de ratas que recibieron simvastatina.

Datos provenientes de estos dos estudios indican que se produjo hiperplasia escamosa epitelial de la porción inicial del estómago con todos los niveles de dosis. Estos cambios gástricos están circunscritos a una estructura anatómica que no se encuentra en el hombre. Además, células idénticas encontradas en otros lugares (por ej., esófago y la unión anorrectal de la rata, ratón y perro) no estaban afectadas.

Los resultados de un estudio adicional de carcinogenicidad de 73 semanas de duración en ratones que recibieron dosis de simvastatina de hasta 400 mg/kg/día (500 veces la dosis de 4a mg/día en seres humanos, basada en una persona de 50 kg) exhibieron aumentos en las incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares, adenomas pulmonares y adenomas de la glándula harderiana. Una dosis sin efecto de 25 mg/kg/día (31 veces la dosis de 40 mg/día en seres humanos) fue establecida en este estudio y a partir de los resultados del estudio inicial de carcinogenicidad de 92 semanas de duración en ratones.

Los resultados de un estudio adicional de carcinogenicidad de 106 semanas de duración en ratas que recibieron dosis de simvastatina en un rango entre 50 y 100 mg/kg/día (63 a 125 veces la dosis de 40 mg/día en seres humanos) exhibieron un incremento, relacionado con el tratamiento, en la incidencia de neoplasmas hepatocelulares. La dosis sin efecto siguió siendo 25 mg/kg/día (31 veces la dosis de 40 mg/día en seres humanos) de acuerdo a lo establecido en el estudio inicial de carcinogenicidad. También se observó un incremento en la incidencia de lesiones hiperplásicas en la tiroides; sin embargo, esto concuerda con el hallazgo previo de que esto corresponde a una respuesta específica de la especie y no tiene implicancias para el hombre.

XXId. Mutagénesis

Sitagliptina

La sitagliptina no resultó mutagénica ni clastogénica en una batería de estudios de toxicología genética, que incluyeron el ensayo bacteriano Ames (prueba de mutagénesis bacteriana), ensayo de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino (células CHO), un ensayo citogenético *in vitro* utilizando células CHO, un ensayo *in vitro* de elución alcalina de ADN de hepatocito de rata (un ensayo que mide la capacidad del compuesto para inducir ruptura de las hebras individuales en el ADN) y un ensayo de micronúcleo *in vivo*.

Simvastatina

Se ha conducido una extensa batería de pruebas de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo* tanto en la simvastatina como en el correspondiente ß-hidroxiácido. Estos incluyen ensayos para mutagénesis microbiana, mutagénesis de células de mamífero, ruptura de las hebras individuales del ADN y pruebas de aberraciones cromosómicas. Los resultados de estos estudios no proporcionaron evidencia de una interacción entre la simvastatina o ß-hidroxiácido con el material genético a las concentraciones no citotóxicas solubles más altas examinadas en los sistemas de ensayo *in vitro* ni a las dosis máximas toleradas examinadas *in vivo*.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

XXIe. Reproducción

Sitagliptina

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 1000 mg/kg diarios (hasta aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos basado en la dosis recomendada diaria de 100 mg/día en seres humanos adultos) antes y durante el apareamiento.

Simvastatina

Con las dosis máximas toleradas tanto en rata como conejo, la simvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad o la función reproductiva. Sin embargo, en ratas, una dosis oral de 60 mg/kg/día del ß-hidroxiácido, metabolito farmacológicamente activo de la simvastatina, resultó en una disminución del peso corporal materno comparado con los animales control.

XXIf. Desarrollo

Sitagliptina

La sitagliptina no resultó teratogénica en ratas en dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejos que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada de 100 mg/día para seres humanos adultos). Se ha observado en la prole de ratas un leve incremento, relacionado con el tratamiento, de malformaciones costales fetales (ausencia, costillas hipoplásicas y onduladas) con dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada de 100 mg/día en seres humanos adultos). El nivel sin efecto observado para los efectos sobre el desarrollo fue de 250 mg/kg/día (32 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada de 100 mg/día en seres humanos adultos). En la descendencia de ratas que han recibido dosis orales de 1000 mg/kg se han observado disminuciones relacionadas con el tratamiento en los pesos corporales medios previo al destete en ambos sexos y un aumento de peso corporal posterior al destete en animales machos.

Simvastatina

Con las dosis máximas toleradas tanto en rata como conejo, la simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efecto sobre el desarrollo neonatal. Sin embargo, en ratas, una dosis oral de 60 mg/kg/día del ß-hidroxiácido, metabolito farmacológicamente activo de la simvastatina, resultó en un incremento de la incidencia de resorciones fetales y malformaciones esqueléticas comparado con animales control. Estudios posteriores realizados con dosis de hasta 60 mg/kg/día con este metabolito mostraron que estas resorciones y malformaciones esqueléticas eran consecuencias de toxicidad materna (lesiones en la porción inicial del estómago asociadas con baja de peso materno) específica de roedores y es altamente improbable que se deban a un efecto directo sobre el feto en desarrollo. Aunque no se han conducido estudios con simvastatina, se ha demostrado que el tratamiento materno de ratas preñadas con un compuesto muy relacionado inhibidor de la HMG-CoA reductasa en dosis de 80 y 400 mg/kg/día (10 y 52 veces la dosis terapéutica máxima recomendada basada en mg/área de superficie corporal) reduce los niveles plasmáticos fetales de mevalonato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL