

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

**JANUVIA®**

**Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg**

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de JANUVIA 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 25 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3,00 mg; Alcohol Polivinílico 1,60 mg; Dióxido de Titanio 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,023 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,008 mg.

Cada comprimido recubierto de JANUVIA 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmelosa sódica 4,00 mg; Estearato de Magnesio 2,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6,00 mg; Alcohol Polivinílico 3,20 mg; Dióxido de Titanio 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,061 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,007 mg.

Cada comprimido recubierto de JANUVIA 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 100 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Estearato de Magnesio 4,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12,00 mg; Alcohol Polivinílico 6,40 mg; Dióxido de Titanio 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,059 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes - reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4.

### INDICACIONES Y USO

JANUVIA está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

#### Limitaciones de uso

JANUVIA no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

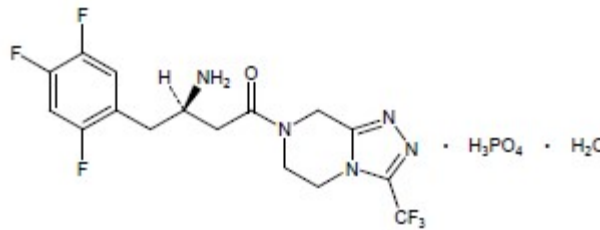
JANUVIA no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan JANUVIA. [Ver Advertencias y Precauciones (Pancreatitis)].

### DESCRIPCIÓN

JANUVIA comprimidos recubiertos contiene sitagliptina fosfato, un inhibidor activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

El monohidrato de fosfato de sitagliptina se describe químicamente como 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5- trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]fosfato de pirazina (1:1) monohidrato.

La fórmula empírica es  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  y el peso molecular es 523,32. La fórmula estructural es:



La sitagliptina fosfato monohidrato es un polvo blanco a blanquecino, cristalino y 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 y acetato de isopropilo.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

La sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, que se cree que ejerce sus acciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al ralentizar la inactivación de las hormonas incretinas. Las concentraciones de las hormonas intactas activas aumentan con la sitagliptina, lo que aumenta y prolonga la acción de estas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día, y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Estas hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima, DPP-4. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis de insulina y la liberación de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que lleva a una producción reducida de glucosa hepática. Al mejorar los niveles activos de incretina, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón en la circulación de una manera dependiente de la glucosa. La sitagliptina demuestra selectividad para DPP-4 y no inhibe la actividad de DPP-8 o DPP-9 in vitro a concentraciones aproximadas a las de dosis terapéuticas.

### Farmacodinamia

#### General

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la administración de sitagliptina condujo a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas. Después de una carga oral de glucosa o una comida, esta inhibición de DPP-4 resultó en un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 activo y GIP, disminución de las concentraciones de glucagón y mayor capacidad de respuesta de la liberación de insulina a la glucosa, lo que resulta en mayores concentraciones de péptido C e insulina. El aumento de la insulina con la disminución del glucagón se asoció con concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y una excursión reducida de glucosa después de una carga oral de glucosa o una comida.

En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no redujo la glucosa en sangre ni causó hipoglucemia.

#### *Coadministración de sitagliptina y clorhidrato de metformina*

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones activas de GLP-1, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones activas y totales de GLP-1 en grados similares. La coadministración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo sobre las concentraciones activas de GLP-1. La sitagliptina, pero no la metformina, aumentó las concentraciones activas de GIP. No está claro cómo estos hallazgos se relacionan con los cambios en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### *Electrofisiología Cardíaca*

En un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo, a 79 sujetos sanos se les administró una dosis oral única de sitagliptina 100 mg, sitagliptina 800 mg (8 veces la dosis recomendada) y placebo. A la dosis recomendada de 100 mg, no hubo ningún efecto sobre el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, o en cualquier otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el cambio medio corregido con placebo en el QTc desde el inicio se observó a las 3 horas después de la dosis y fue de 8,0 mseg. Este aumento no se considera clínicamente significativo. A la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

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

#### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la sitagliptina ha sido ampliamente caracterizada en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios sanos, la media del AUC plasmático de sitagliptina fue de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ , la  $\text{C}_{\text{máx}}$  fue de 950 nM y la vida media terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) fue de 12,4 horas. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis y aumentó aproximadamente un 14% después de dosis de 100 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra-individuales e inter-individuales para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5,8% y 15,1%). La farmacocinética de la sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### *Absorción*

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de  $T_{\text{máx}}$ ) 1 a 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%.

#### *Efecto de los alimentos*

La coadministración de una comida alta en grasas con sitagliptina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

#### *Distribución*

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

#### *Eliminación*

Aproximadamente el 79% de la sitagliptina se excreta sin cambios en la orina y el metabolismo es una vía menor de eliminación. La  $t_{1/2}$  terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El clearance renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

#### *Metabolismo*

Tras una dosis oral de [ $C^{14}$ ] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

#### *Excreción*

Tras la administración de una dosis oral de [ $C^{14}$ ] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el clearance renal de sitagliptina.

#### *Poblaciones específicas*

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC plasmático de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada con TFGe de 30 a menos de 45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, y se observó un aumento de aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con ESRD en hemodiálisis, en comparación con los sujetos de control sanos normales.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), el AUC medio y la  $C_{máx}$  de sitagliptina aumentaron aproximadamente un 21% y un 13%, respectivamente, en comparación con los controles compatibles sanos después 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 deterioro hepático grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

##### *Efectos de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la raza*

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional o un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, el IMC,

el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Cuando se tienen en cuenta los efectos de la edad sobre la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basada en un análisis farmacocinético poblacional. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron unas concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes.

#### *Estudios de interacción farmacológica*

##### *Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas*

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de P-gp, pero no inhibe el transporte mediado por P-gp de digoxina. Sobre la base de estos resultados, se considera poco probable que la sitagliptina cause interacciones con otros medicamentos que utilizan estas vías.

La sitagliptina no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de la sitagliptina a participar en interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas mediadas por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

##### *Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas*

##### Efectos de la sitagliptina en otras drogas

En estudios clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, digoxina, warfarina o un anticonceptivo oral (etinilestradiol y noretindrona) (Tabla 1), proporcionando evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp y transportador catiónico orgánico (OCT).

**Tabla 1: Efecto de la sitagliptina sobre la exposición sistémica de fármacos coadministrados**

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Relación media geométrica (relación con/sin sitagliptina) Sin efecto = 1,00		
				AUC†	Cmax
Digoxina	0,25 mg‡ una vez al día durante 10 días	100 mg‡ una vez al día durante 10 días	Digoxina	1,11§	1,18
Gliburida	1,25 mg	200 mg‡ una vez al día durante 6 días	Gliburida	1,09	1,01
Simvastatina	20 mg	200 mg‡ una vez al día durante 5 días	Simvastatina	0,85¶	0,80
			Ácido de simvastatina	1,12¶	1,06

Rosiglitazona	4 mg	200 mg <sup>†</sup> una vez al día durante 5 días	Rosiglitazona	0,98	0,99
Warfarina	Dosis única de 30 mg el día 5	200 mg <sup>†</sup> una vez al día durante 11 días	S(-) Warfarina	0,95	0,89
			R(+) Warfarina	0,99	0,89
Etinilestradiol y noretindrona	21 días una vez al día de 35 µg de etinilestradiol con noretindrona 0,5 mg x 7 días, 0,75 mg x 7 días, 1,0 mg x 7 días	200 mg <sup>†</sup> una vez al día durante 21 días	Etinilestradiol	0,99	0,97
			Noretindrona	1,03	0,98
Metformina HCl	1000 mg <sup>‡</sup> dos veces al día durante 14 días	50 mg <sup>‡</sup> dos veces al día durante 7 días	Metformina	1,02 <sup>#</sup>	0,97

\* Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.

<sup>†</sup> AUC se informa como AUC<sub>0-∞</sub> a menos que se especifique lo contrario.

<sup>‡</sup> Dosis múltiple.

<sup>§</sup> AUC<sub>0-24h</sub>.

<sup>¶</sup> AUC<sub>0-último</sub>.

<sup>#</sup> AUC<sub>0-12h</sub>.

#### Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que la sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas por medicamentos coadministrados (Tabla 2).

**Tabla 2: Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la sitagliptina**

Medicamento coadministrado	Dosis de medicamento coadministrado*	Dosis de sitagliptina*	Cociente medio geométrico (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1,00		
				AUC <sup>†</sup>	Cmax
Ciclosporina	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptina	1,29	1,68
Metformina HCl	1000 mg <sup>‡</sup> dos veces al día durante 14 días	50 mg <sup>‡</sup> dos veces al día durante 7 días	Sitagliptina	1,02 <sup>§</sup>	1,05

\* Todas las dosis administradas como dosis única a menos que se especifique lo contrario.

<sup>†</sup> AUC se notifica como AUC<sub>0-∞</sub> a menos que se especifique lo contrario.

‡ Dosis múltiple.

§ AUC<sub>0-12hr</sub>.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Dosificación recomendada**

La dosis recomendada de JANUVIA es de 100 mg una vez al día. JANUVIA se puede tomar con o sin alimentos.

### **Recomendaciones de uso en insuficiencia renal**

Evaluar la función renal antes del inicio de JANUVIA y periódicamente a partir de entonces.

Para los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] mayor o igual a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a menos de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, no se requiere ajuste de dosis para JANUVIA.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a menos de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dosis de JANUVIA es de 50 mg una vez al día.

Para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de JANUVIA es de 25 mg una vez al día. JANUVIA se puede administrar sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

## **CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a la sitagliptina, como anafilaxia o angioedema. [Ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de Hipersensibilidad); Reacciones adversas (experiencia post-comercialización).]

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Pancreatitis**

Ha habido informes de pancreatitis aguda posteriores a la comercialización, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no mortal, en pacientes que toman JANUVIA. Después del inicio de JANUVIA, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, JANUVIA debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis mientras usan JANUVIA.

### **Insuficiencia cardíaca**

Se ha observado una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y la insuficiencia cardíaca en los resultados de ensayos cardiovasculares para otros dos miembros de la clase de inhibidores de DPP-4. Estos ensayos evaluaron a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Considere los riesgos y beneficios de JANUVIA antes de iniciar el tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, como aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Advierta a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y sobre que informen inmediatamente de estos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe

y maneje de acuerdo con los estándares actuales de atención y considere la interrupción de JANUVIA.

### **Insuficiencia renal aguda**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda, que a veces requiere diálisis. Un subconjunto de estos informes involucró a pacientes con insuficiencia renal, a algunos de los cuales se les prescribieron dosis inadecuadas de sitagliptina. Se ha observado un retorno a los niveles basales de insuficiencia renal con el tratamiento de apoyo y la interrupción de los agentes potencialmente causales. Se puede considerar la posibilidad de reiniciar cuidadosamente JANUVIA si se considera que otra etiología pudo haber precipitado el empeoramiento agudo de la función renal.

Se recomienda la evaluación de la función renal antes de iniciar JANUVIA y periódicamente a partir de entonces. Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes con ESRD que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. [Ver Dosis y Administración (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal); Uso en poblaciones específicas (insuficiencia renal).]

### **Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina**

Cuando JANUVIA se usó en combinación con insulina o secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilurea), medicamentos que se sabe que causan hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia aumentó con respecto a la del placebo utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina. [Ver Reacciones adversas (Experiencia en ensayos clínicos).] Por lo tanto, se puede requerir una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. [Ver Interacciones Medicamentosas (Secretagogos de Insulina o Insulina).]

### **Reacciones de Hipersensibilidad**

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con JANUVIA. Estas reacciones incluyeron anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, y algunos de los reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUVIA, evalúe otras causas potenciales del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes. [Ver Reacciones adversas (Experiencia postcomercialización).]

También se ha notificado angioedema con otros inhibidores de la DPP-4. Tenga cuidado en un paciente con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de DPP-4 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos al angioedema con JANUVIA.

### **Artralgia severa e incapacitante**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de artralgia grave e incapacitante en pacientes que toman inhibidores de DPP-4. El tiempo hasta el inicio de los síntomas desde el inicio de la terapia farmacológica varió de un día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al suspender el medicamento. Un subconjunto de pacientes experimentó una recurrencia de



los síntomas al reiniciar el mismo fármaco o un inhibidor diferente de DPP-4. Considere los inhibidores de DPP-4 como una posible causa de dolor articular severo y suspenda el medicamento si es apropiado.

### **Penfigoide ampolloso**

Se han notificado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización con el uso de inhibidores de DPP-4 que requirieron hospitalización. En los casos notificados, los pacientes generalmente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de DPP-4. Indique a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUVIA. Si se sospecha de penfigoide ampolloso, JANUVIA debe suspenderse y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Secretagogos de insulina o insulina**

La coadministración de JANUVIA con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina puede requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. [Ver Advertencias y Precauciones (Hipoglucemia con Uso Concomitante con Insulina o Secretagogos de Insulina).]

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Los limitados datos disponibles con JANUVIA en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo [ver Consideraciones clínicas]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró sitagliptina a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis a dosis orales de hasta 30 veces y 20 veces, respectivamente, la dosis clínica de 100 mg, basada en el AUC [ver Datos].

El riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional con una hemoglobina A1c >7% y se ha informado que es tan alto como 20-25% en mujeres con una hemoglobina A1c >10%. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos congénitos importantes, morbilidad relacionada con el nacimiento muerto y la macrosomía.

#### Datos

##### *Datos de animales*

En estudios de desarrollo embriofetal, la sitagliptina administrada a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis (día de gestación 6 a 20) no afectó negativamente los resultados del desarrollo a dosis orales de hasta 250 mg/kg (30 veces la dosis clínica de 100 mg) y 125 mg/kg (20 veces la dosis clínica de 100 mg), respectivamente, según el AUC. Las dosis más altas en ratas asociadas con toxicidad materna aumentaron la incidencia de malformaciones de las costillas en la descendencia a 1000 mg / kg, o aproximadamente 100 veces la dosis clínica, según el AUC. Se observó transferencia placentaria de sitagliptina en ratas y conejas preñadas.

La sitagliptina administrada a ratas hembra desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de la lactancia no causó toxicidad funcional o conductual en crías de las ratas a dosis de hasta 1000 mg/kg.

## **Lactancia**

### Resumen de riesgos

No hay información con respecto a la presencia de JANUVIA en la leche materna, los efectos sobre el lactante amamantado o los efectos sobre la producción de leche. La sitagliptina está presente en la leche de rata y, por lo tanto, posiblemente presente en la leche humana [ver Datos]. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de JANUVIA y cualquier efecto adverso potencial de JANUVIA o de la afección materna subyacente en el bebé amamantado.

### Datos

La sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en una proporción de leche a plasma de 4: 1.

## **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JANUVIA en pacientes pediátricos. Se realizaron tres estudios doble ciego controlados con placebo de 20 semanas, cada uno con extensiones de 34 semanas, para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina en 410 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada, con o sin terapia con insulina (HbA1c 6.5-10% para pacientes que no reciben insulina, HbA1c 7-10% para pacientes con insulina). Al ingreso al estudio, los pacientes del estudio 1 no fueron tratados con agentes antihiper glucémicos orales; los pacientes en los estudios 2 y 3 estaban en tratamiento con metformina máximamente tolerada. El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio desde el inicio en la HbA1c después de 20 semanas de tratamiento. Los análisis primarios de eficacia preespecificados incluyeron datos del estudio 1 y datos agrupados de los estudios 2 y 3, independientemente del rescate glucémico o la interrupción del tratamiento.

En ambos análisis de eficacia, el efecto del tratamiento con sitagliptina no fue significativamente diferente del placebo. En el estudio 1, la HbA1c basal media fue del 7,5%, y el 12% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina. En la semana 20, el cambio desde el inicio en la HbA1c en pacientes tratados con JANUVIA (N=95) fue del 0,06% en comparación con el 0,23% en pacientes tratados con placebo (N=95), una diferencia de -0,17% (IC del 95%: -0,62, 0,28). En los estudios 2 y 3, la HbA1c basal media fue del 8,0%, el 15% de los pacientes tomaban insulina y el 72% recibían dosis de metformina HCl superiores a 1.500 mg diarios. En la semana 20, el cambio desde el inicio en la HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 107) fue de -0,23% en comparación con 0,09% en pacientes tratados con placebo (N = 113), una diferencia de -0,33% (IC del 95%: -0,70, 0,05).

## **Uso en gerontes**

Del número total de sujetos (N = 3884) en los estudios clínicos de seguridad y eficacia previos a la aprobación de JANUVIA, 725 pacientes tenían 65 años o más, mientras que 61 pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre los sujetos de 65 años o más y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Debido a que la sitagliptina se excreta sustancialmente por el riñón, y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con una función renal reducida, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada [ver Dosis y administración (Recomendaciones de uso en insuficiencia renal), Advertencias y precauciones (insuficiencia renal aguda)].

### **Insuficiencia renal**

La sitagliptina se excreta por el riñón, y la exposición a la sitagliptina aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ERT que requieren diálisis). [Ver Dosis y Administración (Recomendaciones de Uso en Insuficiencia Renal); Farmacología Clínica (Farmacocinética).]

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas también se discuten en otra parte del prospecto:

- Pancreatitis [ver Advertencias y precauciones (pancreatitis)]
- Insuficiencia cardíaca [ver Advertencias y precauciones (insuficiencia cardíaca)]
- Insuficiencia renal aguda [ver Advertencias y precauciones (insuficiencia renal aguda)]
- Hipoglucemia con uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina [ver Advertencias y precauciones (hipoglucemia con uso concomitante de insulina o secretagogos de insulina)]
- Reacciones de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones (reacciones de hipersensibilidad)]
- Artralgia grave e incapacitante [ver Advertencias y precauciones (Artralgia grave e incapacitante)]
- Penfigoide ampolloso [ver Advertencias y Precauciones (Penfigoide Ampolloso)]

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos controlados con metformina, pioglitazona o rosiglitazona y metformina, tanto como monoterapia y terapia combinada, la incidencia general de reacciones adversas, hipoglucemia e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas clínicas con JANUVIA fue similar a la de placebo. En combinación con glimepirida, con o sin metformina, la incidencia total de reacciones adversas clínicas con JANUVIA fue mayor que con placebo, en parte relacionada con una mayor incidencia de hipoglucemia (ver Tabla 5); la incidencia de interrupción debido a reacciones clínicas adversas fue similar a la del placebo.

Dos estudios de monoterapia controlados con placebo, uno de 18 y otro de 24 semanas de duración, incluyeron pacientes tratados con JANUVIA 100 mg diarios, JANUVIA 200 mg diarios y placebo. También se realizaron cinco estudios de terapia combinada complementaria controlados con placebo: uno con metformina; uno con pioglitazona; uno con metformina y rosiglitazona; uno con

glimepirida (con o sin metformina); y uno con insulina (con o sin metformina). En estos ensayos, los pacientes con un control glucémico inadecuado con una dosis estable de la terapia de base se asignaron al azar al tratamiento complementario con JANUVIA 100 mg diarios o placebo. Las reacciones adversas, excluyendo la hipoglucemia, notificadas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg diarios y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, se muestran en la Tabla 3 para los ensayos clínicos de al menos 18 semanas de duración. Las incidencias de hipoglucemia se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 3: Estudios clínicos controlados con placebo de JANUVIA como monoterapia o terapia combinada complementaria con pioglitazona, metformina + rosiglitazona o glimepirida +/- metformina: reacciones adversas (excluyendo hipoglucemia) notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador\***

Número de pacientes (%)		
<b>Monoterapia (18 o 24 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 443	N = 363
Nasofaringitis	23 (5,2)	12 (3,3)
<b>Combinación con pioglitazona (24 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Pioglitazona</b>	<b>Placebo + Pioglitazona</b>
	N = 175	N=178
Infección del tracto respiratorio superior	11 (6,3)	6 (3,4)
Jaqueca	9 (5,1)	7 (3,9)
<b>Combinación con Metformina + Rosiglitazona (18 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Metformina + Rosiglitazona</b>	<b>Placebo + Metformina + Rosiglitazona</b>
	N = 181	N = 97
Infección del tracto respiratorio superior	10 (5,5)	5 (5,2)
Nasofaringitis	11 (6,1)	4 (4,1)
<b>Combinación con glimepirida (+/- Metformina) (24 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Glimepirida (+/- Metformina)</b>	<b>Placebo + Glimepirida (+/- Metformina)</b>
	N = 222	N = 219
Nasofaringitis	14 (6,3)	10 (4,6)
Jaqueca	13 (5,9)	5 (2,3)

\*Población con intención de tratar

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como terapia combinada complementaria con metformina, no se informaron reacciones adversas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron placebo.

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como tratamiento complementario a la insulina (con o sin metformina), no se notificaron reacciones adversas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador

en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, excepto por hipoglucemia (ver Tabla 5).

En el estudio de JANUVIA como tratamiento combinado complementario con metformina y rosiglitazona (Tabla 3), hasta la semana 54, las reacciones adversas notificadas independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con JANUVIA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: infección del tracto respiratorio superior (JANUVIA, 15,5%; placebo, 6,2%), nasofaringitis (11,0%, 9,3%), edema periférico (8,3%, 5,2%) y dolor de cabeza (5,5%, 4,1%).

En un análisis agrupado de los dos estudios de monoterapia, el complemento del estudio de metformina y el estudio complementario de pioglitazona, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA fue la siguiente: dolor abdominal (JANUVIA 100 mg, 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 0,6%) y diarrea (3,0%, 2,3%).

En un estudio factorial adicional, controlado con placebo de 24 semanas, de terapia inicial con sitagliptina en combinación con metformina, las reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Tratamiento inicial con combinación de sitagliptina y metformina: reacciones adversas notificadas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron tratamiento combinado (y mayor que en pacientes que recibieron metformina sola, sitagliptina sola y placebo)\***

Número de pacientes (%)				
	Placebo	Sitagliptina (JANUVIA) 100 mg QD	Metformina HCl 500 o 1000 mg bid <sup>†</sup>	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl 500 o 1000 mg bid <sup>†</sup>
	N = 176	N = 179	N = 364 <sup>†</sup>	N = 372 <sup>†</sup>
Infección de las vías respiratorias superiores	9 (5,1)	8 (4,5)	19 (5,2)	23 (6,2)
Jaqueca	5 (2,8)	2 (1,1)	14 (3,8)	22 (5,9)

\* Población con intención de tratar.

<sup>†</sup> Datos agrupados para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.

En un estudio de 24 semanas de tratamiento inicial con JANUVIA en combinación con pioglitazona, no se notificaron reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador) en  $\geq 5\%$  de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron pioglitazona sola.

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluso en el intervalo QTc) en pacientes tratados con JANUVIA.

En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10.246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o control correspondiente (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por 100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para control).

### *Hipoglucemia*

En los estudios anteriores (N = 9), las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición simultánea de glucosa en sangre, aunque la mayoría (74%) de los informes de hipoglucemia se acompañaron de una medición de glucosa en sangre  $\leq 70$  mg / dL. Cuando JANUVIA fue coadministrada con una sulfonilurea o con insulina, el porcentaje de pacientes con al menos una reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que en el grupo placebo correspondiente (Tabla 5).

**Tabla 5: Incidencia y tasa de hipoglucemia\* en estudios clínicos controlados con placebo cuando JANUVIA se utilizó como tratamiento complementario a glimepirida (con o sin metformina) o a insulina (con o sin metformina), independientemente de la evaluación de causalidad por parte del investigador**

<b>Agregado a Glimepiride (+/- Metformina) (24 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Glimepirida (+/- Metformina)</b>	<b>Placebo + Glimepirida (+/- Metformina)</b>
	N = 222	N = 219
En general (%)	27 (12,2)	4 (1,8)
Tasa (episodios/paciente-año) <sup>†</sup>	0,59	0,24
Grave (%) <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Agregado a insulina (+/- Metformina) (24 semanas)</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Insulina (+/- Metformina)</b>	<b>Placebo + Insulina (+/- Metformina)</b>
	N = 322	N = 319
En general (%)	50 (15,5)	25 (7,8)
Tasa (episodios/paciente-año) <sup>†</sup>	1,06	0,51
Grave (%) <sup>‡</sup>	2 (0,6)	1 (0,3)

\* Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática; no se requirió una medición simultánea de glucosa; población con intención de tratar.

<sup>†</sup> Basado en el número total de eventos (es decir, un solo paciente puede haber tenido múltiples eventos).

<sup>‡</sup> Los eventos graves de hipoglucemia se definieron como aquellos eventos que requieren asistencia médica o que exhiben un nivel deprimido / pérdida de conciencia o convulsiones.

En un análisis agrupado de los dos estudios de monoterapia, el estudio complementario a la metformina y el estudio complementario a la pioglitazona, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue del 1,2% en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y del 0,9% en pacientes tratados con placebo.

En el estudio de JANUVIA como tratamiento combinado complementario con metformina y rosiglitazona, la incidencia general de hipoglucemia fue del 2,2% en pacientes que recibieron JANUVIA adicional y del 0,0% en pacientes que recibieron placebo adicional.

hasta la semana 18. Hasta la semana 54, la incidencia general de hipoglucemia fue del 3,9% en los pacientes que recibieron JANUVIA adicional y del 1,0% en los pacientes que recibieron placebo complementario.

En el estudio factorial controlado con placebo del tratamiento inicial con JANUVIA en combinación con metformina, de 24 semanas de duración, la incidencia de hipoglucemia fue del 0,6% en pacientes que recibieron placebo, del 0,6% en pacientes que recibieron JANUVIA solo, del 0,8% en pacientes que recibieron metformina sola y del 1,6% en pacientes que recibieron JANUVIA en combinación con metformina.

En el estudio de JANUVIA como tratamiento inicial con pioglitazona, un paciente que tomaba JANUVIA experimentó un episodio grave de hipoglucemia. No se informaron episodios graves de hipoglucemia en otros estudios, excepto en el estudio que incluyó la coadministración con insulina.

En un estudio adicional de 30 semanas, controlado con placebo, de pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlado con metformina comparando el mantenimiento de sitagliptina 100 mg versus retiro de sitagliptina al iniciar la terapia con insulina basal, la tasa de eventos y la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada (medición de glucosa en sangre  $\leq 70$  mg / dL) no difirieron entre los grupos de sitagliptina y placebo.

#### *Pruebas de laboratorio*

En todos los estudios clínicos, la incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg en comparación con pacientes tratados con placebo. Se observó un pequeño aumento en el recuento de glóbulos blancos (WBC) debido a un aumento en los neutrófilos. Este aumento en los glóbulos blancos (de aproximadamente 200 células/microL frente a placebo, en cuatro estudios clínicos agrupados controlados con placebo, con un recuento basal medio de glóbulos blancos de aproximadamente 6600 células/microL) no se considera clínicamente relevante. En un estudio de 12 semanas de 91 pacientes con insuficiencia renal crónica, 37 pacientes con insuficiencia renal moderada fueron aleatorizados a JANUVIA 50 mg diarios, mientras que 14 pacientes con la misma magnitud de insuficiencia renal fueron aleatorizados a placebo. Se observaron aumentos medios (SE) en la creatinina sérica en pacientes tratados con JANUVIA [0,12 mg/dL (0,04)] y en pacientes tratados con placebo [0,07 mg/dL (0,07)]. Se desconoce la importancia clínica de este aumento adicional de la creatinina sérica en relación con el placebo.

#### **Experiencia Post-comercialización**

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de JANUVIA como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a drogas.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson; elevaciones de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal (ver Indicaciones y uso); empeoramiento de la función renal, incluida insuficiencia renal aguda (que a veces requiere diálisis), y nefritis tubulointersticial; artralgia grave e incapacitante; penfigoide ampolloso; estreñimiento; vómitos; dolor de cabeza; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito; ulceración bucal; estomatitis; rabdomiólisis.

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo una mayor incidencia de adenoma/carcinoma hepático combinado en machos y hembras y de carcinoma hepático en hembras a 500 mg/kg. Esta dosis da como resultado exposiciones aproximadamente 60 veces la exposición humana a la dosis máxima diaria recomendada en humanos adultos (MRHD) de 100 mg /día según las comparaciones de AUC. No se observaron tumores hepáticos a 150 mg/kg, aproximadamente 20 veces la exposición humana en la MRHD. Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones macho y hembras que recibieron dosis orales de sitagliptina de 50, 125, 250 y 500 mg/kg/día. No hubo aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano hasta 500 mg/kg, aproximadamente 70 veces la exposición humana en la MRHD. La sitagliptina no fue mutagénica ni clastógena con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames, un ensayo de aberración cromosómica del ovario de hámster chino (CHO), un ensayo citogenético *in vitro* en CHO, un ensayo de elución alcalina de ADN de hepatocitos de rata *in vitro* y un ensayo de micronúcleos *in vivo*.

En estudios de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de 125, 250 y 1000 mg/kg, los machos fueron tratados durante 4 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento, hasta la terminación programada (aproximadamente 8 semanas en total) y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad a 125 mg/kg (aproximadamente 12 veces la exposición humana a la MRHD de 100 mg/día según las comparaciones de AUC). A dosis más altas, se observó un aumento de las reabsorciones no relacionadas con la dosis en las hembras (aproximadamente 25 y 100 veces la exposición humana en la MRHD basada en la comparación del AUC).

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

Hubo aproximadamente 5200 pacientes con diabetes tipo 2, aleatorizados en nueve estudios clínicos de seguridad y eficacia, doble ciego, controlados con placebo, realizados para evaluar los efectos de la sitagliptina en el control glucémico. En un análisis agrupado de siete de estos estudios, la distribución étnica / racial fue de aproximadamente 59% blancos, 20% hispanos, 10% asiáticos, 6% negros y 6% otros grupos. Los pacientes tenían una edad media general de aproximadamente 55 años (rango de 18 a 87 años). Además, se realizó un estudio activo controlado (con glipizida) de 52 semanas de duración en 1172 pacientes con diabetes tipo 2 que tenían un control glucémico inadecuado de la metformina.

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con JANUVIA produjo mejoras clínicamente significativas en la hemoglobina A1C, la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa posprandial (PPG) de 2 horas en comparación con el placebo.

### **Monoterapia**

Un total de 1.262 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, uno de 18 semanas y otro de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con JANUVIA. En ambos estudios de monoterapia, los pacientes que actualmente toman un agente antihiper glucémico suspendieron el agente y se sometieron a un período de dieta, ejercicio y limpieza de medicamentos de aproximadamente 7 semanas. Los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7% a 10%) después del período de limpieza fueron aleatorizados después de completar un período de 2 semanas de placebo ciego; los pacientes que actualmente no recibían agentes antihiper glucémicos (fuera del tratamiento durante al menos 8 semanas) con un control glucémico inadecuado (A1C 7% a 10%) fueron aleatorizados después de completar el período



de 2 semanas de placebo ciego único. En el estudio de 18 semanas, 521 pacientes fueron aleatorizados a placebo, JANUVIA 100 mg o JANUVIA 200 mg, y en el estudio de 24 semanas 741 pacientes fueron aleatorizados a placebo, JANUVIA 100 mg o JANUVIA 200 mg. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de metformina, agregado a placebo o JANUVIA.

El tratamiento con JANUVIA a 100 mg diarios proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo (Tabla 6). En el estudio de 18 semanas, el 9% de los pacientes que recibieron JANUVIA 100 mg y el 17% que recibieron placebo requirieron terapia de rescate. En el estudio de 24 semanas, el 9% de los pacientes que recibieron JANUVIA 100 mg y el 21% de los pacientes que recibieron placebo requirieron terapia de rescate. La mejoría en la A1C en comparación con el placebo no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, la terapia antihiper glucémica previa o el IMC basal. Como es típico en los ensayos de agentes para tratar la diabetes tipo 2, la reducción media de A1C con JANUVIA parece estar relacionada con el grado de elevación de A1C al inicio del estudio. En estos estudios de 18 y 24 semanas, entre los pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingreso al estudio, las reducciones desde el inicio en A1C fueron de -0,7% y -0,8%, respectivamente, para los que recibieron JANUVIA, y -0,1% y -0,2%, respectivamente, para los que recibieron placebo. En general, la dosis diaria de 200 mg no proporcionó una mayor eficacia glucémica que la dosis diaria de 100 mg. El efecto de JANUVIA sobre los criterios de valoración lipídicos fue similar al placebo. El peso corporal no aumentó desde el inicio con el tratamiento con JANUVIA en ninguno de los estudios, en comparación con una pequeña reducción en los pacientes que recibieron placebo.

**Tabla 6: Parámetros glucémicos en estudios controlados con placebo de 18 y 24 semanas de JANUVIA en pacientes con diabetes tipo 2\***

	Estudio de 18 semanas		Estudio de 24 semanas	
	JANUVIA 100 mg	Placebo	JANUVIA 100 mg	Placebo
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 193</b>	<b>N = 103</b>	<b>N = 229</b>	<b>N = 244</b>
Línea de base (media)	8,0	8,1	8,0	8,0
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,5	0,1	-0,6	0,2
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,6‡ (-0,8; -0,4)		-0,8‡ (-1,0; -0,6)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	69 (36%)	16 (16%)	93 (41%)	41 (17%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 201</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 234</b>	<b>N = 247</b>
Línea de base (media)	180	184	170	176
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-13	7	-12	5
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-20‡ (-31; -9)		-17‡ (-24; -10)	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>§</b>	<b>§</b>	<b>N = 201</b>	<b>N = 204</b>
Línea de base (media)			257	271

Cambio desde el inicio (media ajustada†)			-49	-2
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)			-47‡ (-59; -34)	

\*Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina.

† Media de los cuadrados mínimos ajustada por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

‡  $p < 0,001$  en comparación con placebo.

§ Datos no disponibles.

#### *Estudio adicional de monoterapia*

También se realizó un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de JANUVIA en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada recibieron 50 mg diarios de JANUVIA y aquellos con insuficiencia renal grave o con ESRD en hemodiálisis o diálisis peritoneal recibieron 25 mg diarios. En este estudio, la seguridad y tolerabilidad de JANUVIA fueron generalmente similares a las del placebo. Se notificó un pequeño aumento de la creatinina sérica en pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con JANUVIA en relación con los que recibieron placebo. Además, las reducciones en A1C y FPG con JANUVIA en comparación con placebo fueron generalmente similares a las observadas en otros estudios de monoterapia. [Ver Farmacología Clínica (Farmacocinética).]

### **Terapia de combinación**

#### *Terapia de combinación complementaria con metformina*

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con metformina. Los pacientes que ya tomaban metformina HCl (N = 431) a una dosis de al menos 1500 mg por día fueron aleatorizados después de completar un período de 2 semanas de placebo ciego único. Los pacientes que recibieron metformina y otro agente antihiper glucémico (N = 229) y los pacientes que no recibieron ningún agente antihiper glucémico (fuera de la terapia durante al menos 8 semanas, N = 41) fueron aleatorizados después de un período de ejecución de aproximadamente 10 semanas con metformina HCl (a una dosis de al menos 1500 mg por día) en monoterapia. Los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7% a 10%) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de pioglitazona.

En combinación con metformina, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina (Tabla 7). La terapia glucémica de rescate se utilizó en el 5% de los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y en el 14% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una disminución similar en el peso corporal para ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 7: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para JANUVIA en el tratamiento combinado complementario con metformina\***

	JANUVIA 100 mg + Metformina	Placebo + Metformina
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 224</b>
Línea de base (media)	8,0	8,0
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,7	-0,0
Diferencia con placebo + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,7‡ (-0,8; -0,5)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	213 (47%)	41 (18%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 454</b>	<b>N = 226</b>
Línea de base (media)	170	174
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-17	9
Diferencia con placebo + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-25‡ (-31; -20)	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N = 387</b>	<b>N = 182</b>
Línea de base (media)	275	272
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-62	-11
Diferencia con placebo + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-51‡ (-61; -41)	

\* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

† Media de Cuadrados Mínimos ajustada por la terapia antihiper glucémica previa y el valor basal.

‡ p<0,001 en comparación con placebo + metformina.

#### *Terapia de combinación inicial con metformina*

Un total de 1.091 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado en la dieta y el ejercicio participaron en un estudio factorial aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de la sitagliptina como terapia inicial en combinación con metformina. Los pacientes que recibieron un agente antihiper glucémico (N = 541) suspendieron el agente y se sometieron a un período de dieta, ejercicio y lavado de medicamentos de hasta 12 semanas de duración. Después del período de lavado, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados después de completar un período de 2 semanas de placebo simple ciego. Los pacientes que no tomaban agentes antihiper glucémicos al ingreso al estudio (N = 550) con un control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) ingresaron inmediatamente al período de 2 semanas de placebo simple ciego único y luego fueron aleatorizados. Aproximadamente el mismo número de pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia inicial con placebo, 100 mg de JANUVIA una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformina HCl dos veces al día, o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina HCl dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante el estudio fueron tratados con gliburida (glibenclamida) de rescate.

El tratamiento inicial con la combinación de JANUVIA y metformina proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo, a metformina sola y a JANUVIA sola (Tabla 8, Figura 1). Las reducciones medias desde el inicio en la A1C fueron generalmente mayores para los pacientes con valores basales de A1C más altos. Para los pacientes que no

tomaban un agente antihiper glucémico al ingreso al estudio, las reducciones medias desde el inicio en A1C fueron: JANUVIA 100 mg una vez al día, -1,1%; metformina HCl 500 mg bid, -1,1%; metformina HCl 1000 mg bid, -1,2%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl 500 mg bid, -1,6%; sitagliptina 50 mg bid con metformina HCl 1000 mg bid, -1,9%; y para los pacientes que recibieron placebo, -0,2%. Los efectos lipídicos fueron generalmente neutros. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a la de los grupos que recibieron metformina sola o placebo.

**Tabla 8: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para sitagliptina y metformina, solas y en combinación como terapia inicial\***

	Placebo	Sitagliptina (JANUVIA) 100 mg QD	Metformina HCl 500 mg bid	Metformina HCl 1000 mg bid	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl 500 mg bid	Sitagliptina 50 mg bid + Metformina HCl 1000 mg bid
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 165</b>	<b>N = 175</b>	<b>N = 178</b>	<b>N = 177</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 178</b>
Línea de base (media)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
Diferencia con el placebo (media ajustada†) (IC 95%)		-0,8‡ (-1,1; -0,6)	-1,0‡ (-1,2; -0,8)	-1,3‡ (-1,5; -1,1)	-1,6‡ (-1,8; -1,3)	-2,1‡ (-2,3; -1,8)
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
% Pacientes que reciben medicación de rescate	32	21	17	12	8	2
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 169</b>	<b>N = 178</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 183</b>	<b>N = 180</b>
Línea de base (media)	196	201	205	197	204	197
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC 95%)		-23‡ (-33; -14)	-33‡ (-43; -24)	-35‡ (-45; -26)	-53‡ (-62; -43)	-70‡ (-79; -60)
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 136</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 138</b>	<b>N = 147</b>	<b>N = 152</b>
Línea de base (media)	277	285	293	283	292	287
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	0	-52	-53	-78	-93	-117

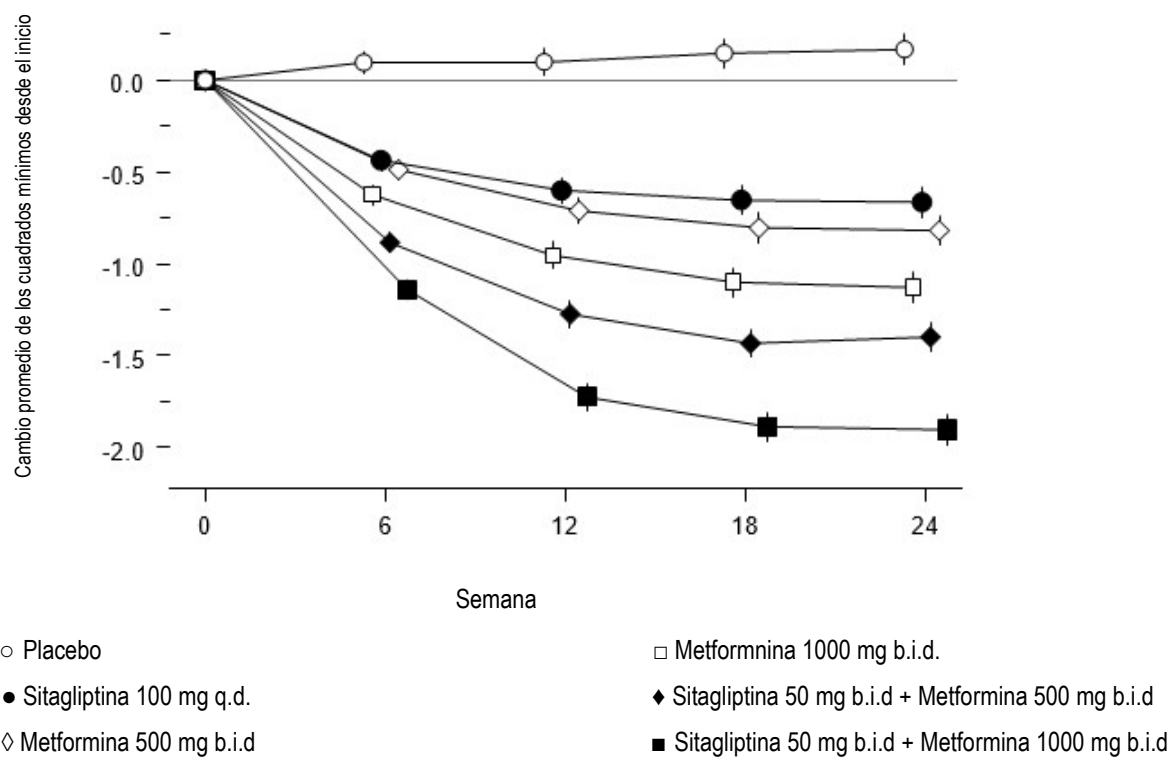
Diferencia con placebo (media ajustada <sup>†</sup> ) (IC 95%)		-52 <sup>‡</sup> (-67; -37)	-54 <sup>‡</sup> (-69; -39)	-78 <sup>‡</sup> (-93; -63)	-93 <sup>‡</sup> (-107; -78)	-117 <sup>‡</sup> (-131; -102)
--	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

\* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

<sup>†</sup> Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

<sup>‡</sup> p<0,001 en comparación con placebo.

**Figura 1: Cambio promedio desde el inicio para la A1C (%) durante 24 semanas con sitagliptina y metformina, solas y en combinación como tratamiento inicial en pacientes con diabetes tipo 2\***



\* Todos los pacientes de la población tratada: promedio de cuadrados mínimos ajustado por la terapia antihiper glucémica previa y el valor basal.

La terapia de combinación inicial o el mantenimiento de la terapia de combinación pueden no ser apropiados para todos los pacientes. Estas opciones de tratamiento se dejan a la discreción del médico.

*Estudio controlado activo vs glipizida en combinación con metformina*

La eficacia de JANUVIA se evaluó en un ensayo de no inferioridad controlado con glipizida, doble ciego, de 52 semanas de duración, en pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes que no estaban en tratamiento o con otros agentes antihiper glucémicos entraron en un período de tratamiento de hasta 12 semanas de duración con metformina HCl en monoterapia (dosis de  $\geq 1500$  mg por día) que incluía el lavado de medicamentos distintos de la metformina, si correspondía. Después del período de pre-inclusión, aquellos con un control glucémico inadecuado (A1C 6,5% a 10%) fueron aleatorizados 1: 1 a la adición de JANUVIA 100 mg una vez al día o glipizida durante 52 semanas. Los pacientes que recibieron glipizida recibieron una dosis inicial de 5 mg / día y luego se titularon electivamente durante las siguientes 18 semanas a una dosis máxima de 20 mg / día según fuese necesario para optimizar el control glucémico. A partir de entonces, la dosis de glipizida se mantuvo constante, excepto para la titulación hacia abajo para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizida después del período de titulación fue de 10 mg.

Después de 52 semanas, JANUVIA y glipizida tuvieron reducciones medias similares desde el inicio en A1C en el análisis de intención de tratar (Tabla 9). Estos resultados fueron consistentes con el análisis por protocolo (Figura 2). Una conclusión a favor de la no inferioridad de JANUVIA respecto a la glipizida puede limitarse a pacientes con A1C basal comparable a los incluidos en el estudio (más del 70% de los pacientes tenían A1C basal  $< 8\%$  y más del 90% tenían A1C  $< 9\%$ ).

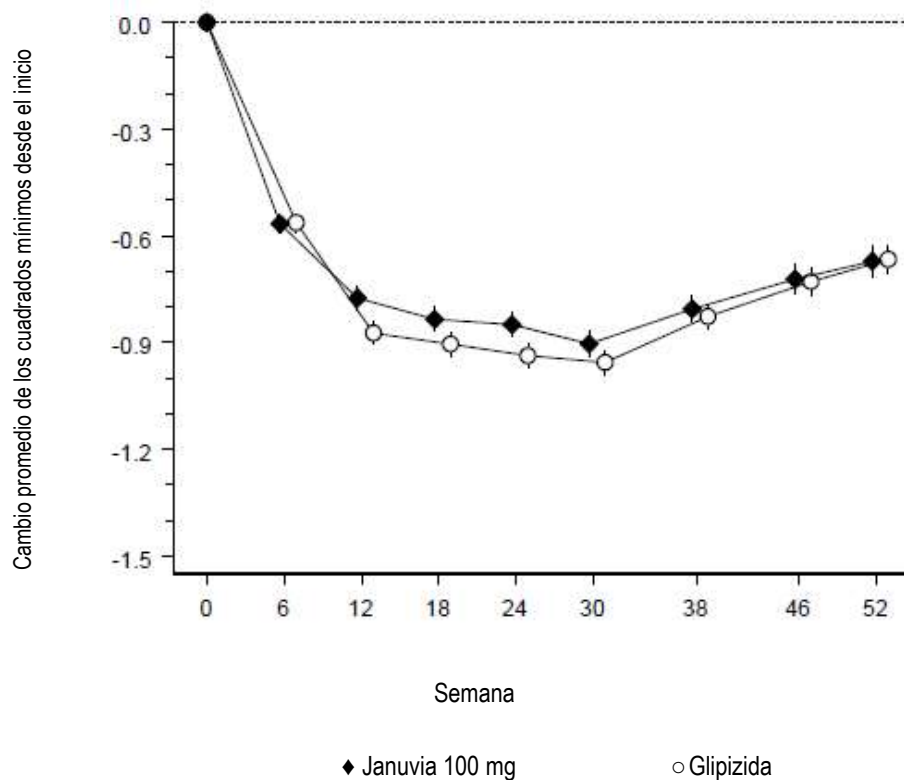
**Tabla 9: Parámetros glucémicos en un estudio de 52 semanas que comparó JANUVIA con glipizida como terapia complementaria en pacientes inadecuadamente controlados con metformina (población con intención de tratar)\***

	<b>JANUVIA 100 mg</b>	<b>Glipizida</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 576</b>	<b>N = 559</b>
Línea de base (media)	7,7	7,6
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,5	-0,6
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 583</b>	<b>N = 568</b>
Línea de base (media)	166	164
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-8	-8

\* El análisis de intención de tratar utilizó la última observación de los pacientes en el estudio antes de la interrupción.

† Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal de A1C.

**Figura 2: Cambio medio desde el inicio para la A1C (%) durante 52 semanas en un estudio que comparó JANUVIA con glipizida como tratamiento complementario en pacientes inadecuadamente controlados con metformina (por población de protocolo)\***



\* La población por protocolo (media basal de A1C del 7,5%) incluyó pacientes sin violaciones importantes del protocolo que tuvieron observaciones al inicio y en la semana 52.

La incidencia de hipoglucemia en el grupo de JANUVIA (4,9%) fue significativamente ( $p < 0,001$ ) menor que en el grupo de glipizida (32,0%). Los pacientes tratados con JANUVIA mostraron una disminución media significativa desde el inicio en el peso corporal en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes a los que se les administró glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg).

#### *Terapia de combinación complementaria con pioglitazona*

Un total de 353 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con pioglitazona. Los pacientes con cualquier agente antihiper glucémico oral en monoterapia ( $N = 212$ ) o con un agente PPAR $\gamma$  en terapia combinada ( $N = 106$ ) o sin un agente antihiper glucémico (fuera de la terapia durante al menos 8 semanas,  $N = 34$ ) se cambiaron a monoterapia con pioglitazona (a una dosis de 30-45 mg por día) y completaron un período de ejecución de aproximadamente 12 semanas de duración. Después del período de ejecución en monoterapia con pioglitazona, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7% a 10%) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de metformina. Los criterios de valoración glucémicos medidos fueron A1C y glucosa en ayunas.

En combinación con pioglitazona, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C y FPG en comparación con placebo con pioglitazona (Tabla 10). La terapia de rescate se utilizó en el 7% de los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y en el 14% de los pacientes tratados con placebo. No hubo diferencias significativas entre JANUVIA y placebo en el cambio de peso corporal.

**Tabla 10: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para JANUVIA en el tratamiento combinado complementario con pioglitazona\***

	<b>JANUVIA 100 mg + Pioglitazona</b>	<b>Placebo + Pioglitazona</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 163</b>	<b>N = 174</b>
Línea de base (media)	8,1	8,0
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,9	-0,2
Diferencia con placebo + pioglitazona (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,7‡ (-0,9; -0,5)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	74 (45%)	40 (23%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 163</b>	<b>N = 174</b>
Línea de base (media)	168	166
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-17	1
Diferencia con placebo + pioglitazona (media ajustada†) (IC del 95%)	-18‡ (-24; -11)	

\* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con metformina.

† Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

‡ p<0,001 en comparación con placebo + pioglitazona.

#### *Terapia de combinación inicial con pioglitazona*

Un total de 520 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado en la dieta y el ejercicio participaron en un estudio aleatorizado doble ciego de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA como terapia inicial en combinación con pioglitazona. Los pacientes que no recibieron agentes antihiper glucémicos al ingreso al estudio (<4 semanas de terapia acumulativa en los últimos 2 años, y sin tratamiento durante los 4 meses anteriores) con un control glucémico inadecuado (A1C 8% a 12%) ingresaron inmediatamente al período de 2 semanas de placebo ciego y luego fueron aleatorizados. Aproximadamente el mismo número de pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia inicial con 100 mg de JANUVIA en combinación con 30 mg de pioglitazona una vez al día o 30 mg de pioglitazona una vez al día como monoterapia. No hubo terapia de rescate glucémico en este estudio.

La terapia inicial con la combinación de JANUVIA y pioglitazona proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con la monoterapia con pioglitazona (Tabla 11). La mejoría en la A1C fue generalmente consistente en todos los subgrupos definidos por sexo, edad, raza, IMC basal, A1C basal o duración de la enfermedad. En este estudio, los pacientes



tratados con JANUVIA en combinación con pioglitazona tuvieron un aumento medio del peso corporal de 1,1 kg en comparación con la pioglitazona sola (3,0 kg frente a 1,9 kg). Los efectos lipídicos fueron generalmente neutros.

**Tabla 11: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para JANUVIA en combinación con pioglitazona como terapia inicial\***

	<b>JANUVIA 100 mg + Pioglitazona</b>	<b>Pioglitazona</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 251</b>	<b>N = 246</b>
Línea de base (media)	9,5	9,4
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-2,4	-1,5
Diferencia con la pioglitazona (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,9‡ (-1,1; -0,7)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	151 (60%)	68 (28%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 256</b>	<b>N = 253</b>
Línea de base (media)	203	201
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-63	-40
Diferencia con la pioglitazona (media ajustada†) (IC del 95%)	-23‡ (-30; -15)	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N = 216</b>	<b>N = 211</b>
Línea de base (media)	283	284
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-114	-69
Diferencia con la pioglitazona (media ajustada†) (IC del 95%)	-45‡ (-57; -32)	

\* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio.

† Promedio de cuadrados mínimos ajustado por el valor de referencia.

‡ p<0,001 en comparación con placebo + pioglitazona.

#### *Terapia de combinación complementaria con metformina y rosiglitazona*

Un total de 278 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 54 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con metformina y rosiglitazona. Los pacientes en terapia dual con metformina HCl  $\geq 1500$  mg/día y rosiglitazona  $\geq 4$  mg/día o con metformina HCl  $\geq 1500$  mg/día y pioglitazona  $\geq 30$  mg/día (cambiada a rosiglitazona  $\geq 4$  mg/día) entraron en un período de 6 semanas de concentración estable en la dosis. Los pacientes en otra terapia dual se cambiaron a metformina HCl  $\geq 1500$  mg / día y rosiglitazona  $\geq 4$  mg / día en un período de titulación / estabilización de dosis de hasta 20 semanas de duración. Después del período de rodaje, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados 2:1 a la adición de 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al

día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante el estudio fueron tratados con glipizida (u otra sulfonilurea) de rescate. El punto primario de tiempo para la evaluación de los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con metformina y rosiglitazona, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo con metformina y rosiglitazona (Tabla 12) en la semana 18. En la semana 54, la reducción media de la A1C fue del -1,0% para los pacientes tratados con JANUVIA y del -0,3% para los pacientes tratados con placebo en un análisis basado en la población con intención de tratar. La terapia de rescate se utilizó en el 18% de los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y en el 40% de los pacientes tratados con placebo. No hubo diferencias significativas entre JANUVIA y placebo en el cambio de peso corporal.

**Tabla 12: Parámetros glucémicos en la semana 18 para JANUVIA en el tratamiento combinado complementario con metformina y rosiglitazona\***

	<b>JANUVIA 100 mg + Metformina + Rosiglitazona</b>	<b>Placebo + Metformina + Rosiglitazona</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 176</b>	<b>N = 93</b>
Línea de base (media)	8,8	8,7
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-1,0	-0,4
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,7‡ (-0,9; -0,4)	
Pacientes (%) que logran A1C <7%	39 (22%)	9 (10%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 179</b>	<b>N = 94</b>
Línea de base (media)	181	182
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-30	-11
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-18‡ (-26; -10)	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 80</b>
Línea de base (media)	256	248
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-59	-21
Diferencia con placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada†) (IC del 95%)	-39‡ (-51; -26)	

\* Población con intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con glipizida (u otra sulfonilurea).

† Promedio de cuadrados mínimos significa ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

‡ p<0,001 en comparación con placebo + metformina + rosiglitazona.

### Terapia de combinación complementaria con glimepirida, con o sin metformina

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con glimepirida, con o sin metformina. Los pacientes entraron en un período de tratamiento previo con glimepirida ( $\geq 4$  mg por día) sola o glimepirida en combinación con metformina HCl ( $\geq 1500$  mg por día). Después de un período de titulación de la dosis y de ejecución estable de la dosis de hasta 16 semanas y un período de funcionamiento con placebo de 2 semanas, los pacientes con un control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 10,5%) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron los objetivos glucémicos específicos durante los estudios fueron tratados con rescate de pioglitazona.

En combinación con glimepirida, con o sin metformina, JANUVIA proporcionó mejoras en la A1C y la GPA en comparación con placebo (Tabla 13). En toda la población del estudio (pacientes tratados con JANUVIA en combinación con glimepirida y pacientes con JANUVIA en combinación con glimepirida y metformina), se observó una reducción promedio desde el inicio en relación con placebo en A1C de -0,7% y en FPG de -20 mg/dL. La terapia de rescate se utilizó en el 12% de los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y en el 27% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio, los pacientes tratados con JANUVIA tuvieron un aumento medio del peso corporal de 1,1 kg frente a placebo (+0,8 kg frente a -0,4 kg). Además, hubo un aumento de la tasa de hipoglucemia. [Ver Advertencias y precauciones (hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina); Reacciones adversas (experiencia en ensayos clínicos).]

**Tabla 13: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para JANUVIA como terapia combinada complementaria con glimepirida, con o sin metformina\***

	<b>JANUVIA 100 mg + Glimepirida</b>	<b>Placebo + Glimepirida</b>	<b>JANUVIA 100 mg + Glimepirida + Metformina</b>	<b>Placebo + Glimepirida + Metformina</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 102</b>	<b>N = 103</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 105</b>
Línea de base (media)	8,4	8,5	8,3	8,3
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0.3	0.3	-0.6	0.3
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-0,6‡ (-0.8, -0.3)		-0,9‡ (-1.1, -0.7)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	11 (11%)	9 (9%)	26 (23%)	1 (1%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 109</b>
Línea de base (media)	183	185	179	179
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-1	18	-8	13
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-19§ (-32, -7)		-21‡ (-32, -10)	

\* Intención de tratar a la población utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazona.

† Mínimos cuadrados significa ajustado por el estado previo de la terapia antihiper glucémica y el valor basal.

‡ p<0,001 en comparación con placebo.

§  $p < 0,01$  en comparación con placebo.

*Terapia de combinación complementaria con insulina (con o sin metformina)*

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA como complemento de la terapia con insulina (con o sin metformina). La distribución racial en este estudio fue de aproximadamente 70% blancos, 18% asiáticos, 7% negros y 5% otros grupos. Aproximadamente el 14% de los pacientes en este estudio eran hispanos. Los pacientes entraron en un período de tratamiento de 2 semanas, un solo ciego con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformina HCl ( $\geq 1500$  mg por día). Los pacientes que usaron insulinas de acción corta fueron excluidos a menos que la insulina de acción corta se administrara como parte de una insulina premezclada. Después del período de rodaje, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C 7,5% a 11%) fueron aleatorizados a la adición de 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes estaban en una dosis estable de insulina antes de la inscripción sin cambios en la dosis de insulina permitidos durante el período de recepción. Los pacientes que no cumplieron con los objetivos glucémicos específicos durante el período de tratamiento doble ciego debían tener una actualización de la dosis de insulina de fondo como terapia de rescate.

La mediana de la dosis diaria de insulina al inicio del estudio fue de 42 unidades en los pacientes tratados con JANUVIA y 45 unidades en los pacientes tratados con placebo. La mediana del cambio desde el inicio en la dosis diaria de insulina fue cero para ambos grupos al final del estudio. En combinación con insulina (con o sin metformina), JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con placebo (Tabla 14). Ambos grupos de tratamiento tuvieron un aumento medio ajustado en el peso corporal de 0,1 kg desde el inicio hasta la semana 24. Hubo un aumento de la tasa de hipoglucemia en los pacientes tratados con JANUVIA. [Ver Advertencias y Precauciones (Hipoglucemia con Uso Concomitante con Insulina o Secretagogos de Insulina); Reacciones adversas (experiencia en ensayos clínicos).]

**Tabla 14: Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas) para JANUVIA como terapia combinada complementaria con insulina\***

	<b>JANUVIA 100 mg + Insulina (+/- Metformina)</b>	<b>Placebo + Insulina (+/- Metformina)</b>
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 305</b>	<b>N = 312</b>
Línea de base (media)	8,7	8,6
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-0,6	-0,1
Diferencia con placebo (media ajustada†,‡) (IC del 95%)	-0,6§ (-0,7; -0,4)	
Pacientes (%) que alcanzan A1C <7%	39 (12,8%)	16 (5,1%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 313</b>
Línea de base (media)	176	179
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-18	-4
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-15§ (-23; -7)	

PPG de 2 horas (mg/dL)	N = 240	N = 257
Línea de base (media)	291	292
Cambio desde el inicio (media ajustada†)	-31	5
Diferencia con placebo (media ajustada†) (IC del 95%)	-36§ (-47; -25)	

\* Población con Intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes de la terapia de rescate.

† Promedio cuadrados mínimos ajustado para el uso de metformina en la visita de detección (sí / no), tipo de insulina utilizada en la visita de detección (premezclada vs. no premezclada [de acción intermedia o prolongada]) y valor inicial.

‡ El tratamiento por interacción del estrato no fue significativo ( $p > 0,10$ ) para el estrato de metformina y para el estrato de insulina.

§  $p < 0,001$  en comparación con placebo.

#### *Mantenimiento de JANUVIA durante el inicio y la titulación de la insulina glargina*

Un total de 746 pacientes con diabetes tipo 2 (HbA1C basal media 8,8%, duración de la enfermedad 10,8 años) participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 30 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de continuar CON JANUVIA durante el inicio y la titulación ascendente de insulina glargina. Los pacientes que estaban en una dosis estable de metformina HCl ( $\geq 1500$  mg / día) en combinación con un inhibidor de DPP-4 y / o sulfonilurea pero con un control glucémico inadecuado (A1C 7.5% a 11%) se inscribieron en el estudio. Aquellos que recibieron metformina y JANUVIA (100 mg / día) ingresaron directamente al período de tratamiento doble ciego; aquellos con otro inhibidor de DPP-4 y/o con una sulfonilurea entraron en un período de 4-8 semanas en el que se mantuvieron con metformina y cambiaron a JANUVIA (100 mg); se suspendieron otros inhibidores de DPP-4 y sulfonilureas. En la aleatorización, los pacientes fueron aleatorizados para continuar con JANUVIA o para suspender JANUVIA y cambiar a un placebo compatible. El día de la aleatorización, la insulina glargina se inició a una dosis de 10 unidades por vía subcutánea por la noche. Se instruyó a los pacientes a aumentar su dosis de insulina por la noche en función de las mediciones de glucosa en sangre en ayunas para lograr un objetivo de 72-100 mg / dL.

A las 30 semanas, la reducción media de la A1C fue mayor en el grupo de sitagliptina que en el placebo grupo (Tabla 15). Al final del ensayo, el 27,3% de los pacientes en el grupo de sitagliptina y el 27,3% en el grupo de placebo tenían una glucosa plasmática en ayunas (GPA) en el rango objetivo; no hubo diferencias significativas en la dosis de insulina entre los grupos.

**Tabla 15: Cambio desde el inicio en A1C y FPG en la semana 30 en el mantenimiento de JANUVIA durante el inicio y la titulación del estudio de insulina glargina**

	Sitagliptina 100 mg +Metformina + Insulina Glargina	Placebo +Metformina + Insulina Glargina
<b>A1C (%)</b>	<b>N = 373†</b>	<b>N = 370†</b>
Línea de base (media)	8,8	8,8
Semana 30 (media)	6,9	7,3
Cambio con respecto al valor basal (media ajustada)*	-1,9	-1,4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)*	-0,4 (-0,6; -0,3)‡	

Pacientes (%) con A1C <7%	202 (54,2%)	131 (35,4%)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N = 373<sup>†</sup></b>	<b>N = 370<sup>†</sup></b>
Línea de base (media)	199	201
Semana 30 (media)	118	123
Cambio con respecto al valor basal (media ajustada)*	-81	-76

\* Análisis de la covarianza incluyendo todos los datos post-basales independientemente del rescate o la interrupción del tratamiento. Estimaciones del modelo calculadas mediante imputación múltiple para modelar el lavado del efecto del tratamiento utilizando datos de placebo para todos los sujetos que carecen de datos de la semana 30.

<sup>†</sup> N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

‡ p<0,001 en comparación con placebo.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear la monitorización clínica (incluida la obtención de un electrocardiograma) e instituir la terapia de apoyo según el estado clínico del paciente.

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

## **PRESENTACIONES**

JANUVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

## **INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA PACIENTES**

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado (Información para el paciente).

### Pancreatitis

Informar a los pacientes que se ha notificado pancreatitis aguda durante el uso posterior a la comercialización de JANUVIA. Informar a los pacientes que el dolor abdominal intenso persistente, que a veces se irradia a la espalda, pudiendo ir acompañado de vómitos o no, es el síntoma distintivo de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que suspendan JANUVIA de inmediato y

comuníquese con su médico si se produce dolor abdominal intenso persistente [*consulte Advertencias y precauciones (pancreatitis)*].

#### Insuficiencia cardíaca

Informar a los pacientes de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar JANUVIA, pregunte a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia renal moderada a grave. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica lo antes posible si experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca, incluido el aumento de la falta de aliento, el aumento rápido del peso o la hinchazón de los pies [*consulte Advertencias y precauciones (insuficiencia cardíaca)*].

#### Hipoglucemia

Informar a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando JANUVIA se agrega a una sulfonilurea o insulina. Explicar a los pacientes que reciben JANUVIA en combinación con estos medicamentos los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, y las condiciones que predisponen a su desarrollo [*ver Advertencias y precauciones (Hipoglucemia con uso concomitante con insulina o secretagogos de insulina)*].

#### Reacciones de hipersensibilidad

Informar a los pacientes que se han notificado reacciones alérgicas posteriores a la comercialización durante el uso de JANUVIA. Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (incluyendo sarpullido, urticaria e hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben dejar de tomar JANUVIA y buscar consejo médico de inmediato [*ver Advertencias y precauciones (reacciones de hipersensibilidad)*].

#### Artralgia severa e incapacitante

Informe a los pacientes que el dolor articular severo e incapacitante puede ocurrir con esta clase de medicamentos. El tiempo hasta el inicio de los síntomas puede variar de un día a años. Indique a los pacientes que busquen consejo médico si se produce dolor articular intenso [*consulte Advertencias y precauciones (artralgia grave e incapacitante)*].

#### Penfigoide ampolloso

Informe a los pacientes que el penfigoide ampolloso puede ocurrir con esta clase de medicamentos. Indique a los pacientes que busquen consejo médico si se producen ampollas o erosiones [*ver Advertencias y precauciones (penfigoide ampolloso)*].

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53.764

Fabricado por: **Organon Pharma (UK) Limited**, Northumberland NE23 3JU, Shotton Lane, Cramlington, Inglaterra.  
INDUSTRIA INGLESA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),  
Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **www.msd.com.ar**  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo, Tel. 2209 1001, **www.cibeles.com.uy**.  
D.T.Q.F. Carolina Harley. JANUVIA 50 mg: Reg MSP N°41.820, JANUVIA 100 mg: Reg MSP N°41.821.  
Venta bajo receta profesional.

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel.  
1722.

Importado y comercializado en Paraguay por: **Laboratorios Siegfried S.A.** Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente:  
Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. JANUVIA 50 mg: Reg. Sanit. N° 17783-  
02-EF, JANUVIA 100 mg: Reg. Sanit. N° 17755-02-EF.  
Venta bajo receta.  
En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S.  
Mongelós. Tel: 204-800.

Última Revisión ANMAT: Nov/2023 – Disposición N°10329/23

**Advisory Mock-Up of PI RCN000022767\_uspi-mk0431-t-2206r026**  
**RCN000024537\_uspi-mk0431-t-2206r027**  
**RCN000013427**  
**RCN 000020322**

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.