

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar JANUVIA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para JANUVIA.

JANUVIA® (sitagliptin) Tablets

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2006

INDICACIONES Y USO

JANUVIA es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4, por sus siglas en inglés) indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2. (1.1)

Limitaciones importantes de uso:

- JANUVIA no debe ser utilizado en pacientes con diabetes de tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. (1.2)
- JANUVIA no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1.2, 5.1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de JANUVIA es de 100 mg una vez al día. JANUVIA puede tomarse con o sin alimentos. (2.1)

Se recomienda el ajuste de la dosis para pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés) inferior a 45 ml/min/1.73 m². (2.2)

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (2.2)	
eGFR mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m ² a menor que 45 ml/min/1.73 m ²	eGFR menor que 30 ml/min/1.73 m ² (incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal [ESRD, por sus siglas en inglés] sometidos a diálisis)
50 mg una vez al día	25 mg una vez al día

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 100 mg, 50 mg y 25 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a sitagliptin, como por ejemplo, anafilaxia o angioedema (5.5, 6.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal. Si se sospecha pancreatitis, suspenda inmediatamente JANUVIA. (5.1)
- Se ha observado insuficiencia cardíaca con otros dos miembros de la clase del inhibidor de la DPP-4. Considere los riesgos y beneficios de JANUVIA en pacientes que tienen factores de riesgo conocidos para insuficiencia cardíaca. Controle a los pacientes para detectar signos y síntomas. (5.2)
- Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de insuficiencia renal aguda, que en algunos casos requirió diálisis. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes con ESRD. Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA y de forma periódica a partir de entonces. (2.2, 5.3, 6.2)
- Hay un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se agrega JANUVIA a un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o a una terapia con insulina. Considere disminuir la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (5.4, 7.2)
- Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de reacciones graves de alergia e hipersensibilidad en pacientes tratados con JANUVIA, como anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas incluido el síndrome de Stevens-Johnson. En esos casos, suspenda de inmediato JANUVIA, evalúe otras posibles causas, establezca un monitoreo y tratamiento adecuados, e inicie un tratamiento alternativo para la diabetes. (5.5, 6.2)
- Se ha informado artralgia inhabilitante y grave en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. Considérela como una posible causa de dolor articular grave y suspenda el fármaco, si corresponde. (5.6)
- Se han informado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requirieron la hospitalización de pacientes que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores de la DPP-4. Dígalos a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, suspenda JANUVIA. (5.7)
- No ha habido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de disminución del riesgo macrovascular con JANUVIA. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son: infección de las vías respiratorias superiores, rinofaringitis y dolor de cabeza. En los estudios adyuvantes de la sulfonilurea y de la insulina, también se informó más comúnmente hipoglucemia en pacientes tratados con JANUVIA en comparación con placebo. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los EE. UU. al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de JANUVIA en niños menores de 18 años. (8.4)
- No existen estudios adecuados ni bien controlados en los que hayan participado mujeres embarazadas. Para informar la exposición al fármaco durante el embarazo, llame al 1-800-986-8999. (8.1)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 03/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Monoterapia y terapia combinada
- 1.2 Limitaciones importantes de uso

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendadas
- 2.2 Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Pancreatitis
- 5.2 Insuficiencia cardíaca
- 5.3 Evaluación de la función renal
- 5.4 Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia
- 5.5 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.6 Artralgia inhabilitante y grave
- 5.7 Penfigoide ampoloso
- 5.8 Resultados macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Digoxin
- 7.2 Secretagogos de insulina o insulina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Monoterapia
- 14.2 Terapia combinada

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

- 17.1 Instrucciones
- 17.2 Análisis de laboratorio

* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Monoterapia y terapia combinada

JANUVIA® está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2. (*Consulte Estudios clínicos [14]*).

1.2 Limitaciones importantes de uso

JANUVIA no debe utilizarse en pacientes con diabetes de tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, debido a que no sería efectivo en estos casos.

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 al utilizar JANUVIA. (*Consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendadas

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

2.2 Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

Para pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) mayor o igual a 45 ml/min/1.73 m² a menor que 90 ml/min/1.73 m², no se requiere ajustar la dosis de JANUVIA.

Para pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² a menor que 45 ml/min/1.73 m²), la dosis de JANUVIA es de 50 mg una vez al día.

Para pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR menor que 30 ml/min/1.73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de JANUVIA es de 25 mg una vez al día. JANUVIA puede administrarse sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Debido a que es necesario el ajuste de la dosis según la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA y de forma periódica a partir de entonces. Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca del empeoramiento de la función renal en pacientes con insuficiencia renal; a algunos de ellos se les habían recetado dosis inadecuadas de sitagliptin.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos de 100 mg son de color beige, redondos, están recubiertos y tienen el código “277” en una de las caras.
- Los comprimidos de 50 mg son de color beige claro, redondos, están recubiertos y tienen el código “112” en una de las caras.
- Los comprimidos de 25 mg son de color rosa, redondos, están recubiertos y tienen el código “221” en una de las caras.

4 CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a sitagliptin, por ejemplo, anafilaxia o angioedema. (*Consulte Advertencias y precauciones [5.5]; Reacciones adversas [6.2]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pancreatitis

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de casos de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante o hemorrágica mortal y no mortal, en pacientes que tomaron JANUVIA. Después del inicio de JANUVIA, los pacientes deben estar bajo minuciosa observación por posibles signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha una pancreatitis, JANUVIA debe suspenderse de inmediato y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis al utilizar JANUVIA.

5.2 Insuficiencia cardíaca

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

Considere los riesgos y beneficios de JANUVIA antes del inicio del tratamiento en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, por ejemplo, quienes tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca y antecedentes de insuficiencia renal, y observe a estos pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante la terapia. Informe a los pacientes sobre los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca y dígalos que informen de inmediato dichos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe y trate de acuerdo a los estándares de atención actuales y considere discontinuar el uso de JANUVIA.

5.3 Evaluación de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA y de forma periódica a partir de entonces. Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes con ESRD que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal. (*Consulte Dosificación y administración [2.2]; Farmacología clínica [12.3]*). Se debe tener precaución para garantizar que se recete la dosis correcta de JANUVIA a los pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m² a < 45 ml/min/1.73 m²) o grave (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²).

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca del empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda, que en algunos casos requirió diálisis. Un subconjunto de estos informes abarcaba pacientes con insuficiencia renal, a algunos de los cuales se les habían recetado dosis inadecuadas de sitagliptin. Se observó un retorno a los niveles del inicio de insuficiencia renal con un tratamiento de apoyo y la discontinuación de los posibles agentes causantes. Se debe considerar la posibilidad de reiniciar JANUVIA con cuidado si se estima probable que otra etiología haya precipitado el empeoramiento agudo de la función renal.

No se ha encontrado que JANUVIA sea nefrotóxico en estudios preclínicos en dosis clínicamente importantes, ni tampoco en ensayos clínicos.

5.4 Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia

Cuando JANUVIA se utilizó en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicamentos conocidos por causar hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia aumentó sobre la del placebo utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina. (*Consulte Reacciones adversas [6.1]*). Por lo tanto,

una dosis menor de sulfonilurea o insulina puede ser necesaria para reducir el riesgo de hipoglucemia. (*Consulte Interacciones farmacológicas [7.2]*).

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de reacciones de hipersensibilidad grave en pacientes tratados con JANUVIA. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con JANUVIA y se presentaron algunos informes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda JANUVIA, evalúe otras causas posibles del evento y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. (*Consulte Reacciones adversas [6.2]*).

También se ha informado angioedema con otros inhibidores de la DPP-4. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4 debido a que se desconoce si dichos pacientes tendrán una predisposición a padecer angioedema con JANUVIA.

5.6 Artralgia inhabilitante y grave

Se han presentado informes posteriores a la comercialización acerca de la artralgia inhabilitante y grave en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego de iniciar la terapia farmacológica varió desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron un alivio de los síntomas al momento de suspender el medicamento. Un subgrupo de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el mismo fármaco o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considere a los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y suspenda el fármaco si corresponde.

5.7 Penfigoide ampolloso

Se han informado casos de penfigoide ampolloso posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4. En los casos informados, por lo general, los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la discontinuación del inhibidor de la DPP-4. Dígalos a los pacientes que informen la presencia de ampollas o erosiones en la piel durante el tratamiento con JANUVIA. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, el tratamiento con JANUVIA se debe suspender y considerar la derivación del paciente a un dermatólogo para que reciba un diagnóstico y el tratamiento adecuado.

5.8 Resultados macrovasculares

No ha habido estudios clínicos que establezcan evidencia concluyente de disminución del riesgo macrovascular con JANUVIA.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos controlados tanto en la monoterapia como en la terapia combinada con metformin, pioglitazone, o rosiglitazone y metformin, la incidencia total de reacciones adversas, hipoglucemia y suspensión de la terapia debido a reacciones clínicas adversas con JANUVIA fue similar a la del placebo. En combinación con glimepiride, con o sin metformin, la incidencia total de reacciones clínicas adversas con JANUVIA fue más alta que con placebo, relacionada en parte con una mayor incidencia de hipoglucemia (consulte la Tabla 3); la incidencia de suspensión debido a reacciones clínicas adversas fue similar a la del placebo.

Dos estudios de monoterapia controlados con placebo, uno de 18 y uno de 24 semanas de duración, incluyeron pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA al día, 200 mg de JANUVIA al día y placebo. También se realizaron cinco estudios de terapia combinada adyuvante controlada con placebo: uno con metformin; uno con pioglitazone; uno con metformin y rosiglitazone; uno con glimepiride (con o sin metformin); y uno con insulina (con o sin metformin). En estos ensayos, los pacientes con un control glucémico inadecuado en una dosis estable de la terapia de base se asignaron aleatoriamente a terapia adyuvante con 100 mg de JANUVIA al día o placebo. Con excepción de la hipoglucemia, las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causalidad del investigador en ≥ 5 % de los pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA al día, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados

con placebo, se muestran en la Tabla 1 de los ensayos clínicos de, al menos, 18 semanas de duración. Las incidencias de hipoglucemia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 1:
Estudios clínicos controlados con placebo de monoterapia con JANUVIA o terapia combinada adyuvante con pioglitazone, metformin + rosiglitazone, o glimepiride +/- metformin: Reacciones adversas (excepto hipoglucemia) informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador*

Monoterapia (18 o 24 semanas)	Cantidad de pacientes (%)	
	100 mg de JANUVIA	Placebo
	N = 443	N = 363
Rinofaringitis	23 (5.2)	12 (3.3)
Combinación con pioglitazone (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + pioglitazone	Placebo + pioglitazone
	N = 175	N = 178
Infección de las vías respiratorias superiores	11 (6.3)	6 (3.4)
Dolor de cabeza	9 (5.1)	7 (3.9)
Combinación con metformin + rosiglitazone (18 semanas)	100 mg de JANUVIA + metformin + rosiglitazone	Placebo + metformin + rosiglitazone
	N = 181	N = 97
Infección de las vías respiratorias superiores	10 (5.5)	5 (5.2)
Rinofaringitis	11 (6.1)	4 (4.1)
Combinación con glimepiride (+/- metformin) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + glimepiride (+/- metformin)	Placebo + glimepiride (+/- metformin)
	N = 222	N = 219
Rinofaringitis	14 (6.3)	10 (4.6)
Dolor de cabeza	13 (5.9)	5 (2.3)

* Población por intención de tratar

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como terapia combinada adyuvante con metformin, no se informó ninguna reacción adversa, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador, en $\geq 5\%$ de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo.

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como terapia adyuvante a la insulina (con o sin metformin), no se informó ninguna reacción adversa, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador, en $\geq 5\%$ de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, excepto hipoglucemia (consulte la Tabla 3).

En el estudio de JANUVIA como terapia combinada adyuvante con metformin y rosiglitazone (Tabla 1), hasta la semana 54, las reacciones adversas informadas, independientemente de la evaluación de causalidad del investigador, en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, fueron: infección de las vías respiratorias superiores (JANUVIA, 15.5 %; placebo, 6.2 %), rinofaringitis (11.0 %, 9.3 %), edema periférico (8.3 %, 5.2 %) y dolor de cabeza (5.5 %, 4.1 %).

En un análisis en conjunto de los dos estudios de monoterapia, el estudio adyuvante de metformin y el estudio adyuvante de pioglitazone, la incidencia de reacciones gastrointestinales adversas seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA fue la siguiente: dolor abdominal (100 mg de JANUVIA, 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 la terapia inicial con sitagliptin, en combinación con metformin, las reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en $\geq 5\%$ de los pacientes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2:
Terapia inicial con combinación de sitagliptin y metformin:
Reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en ≥5 % de los pacientes que recibieron terapia combinada (y más que en los pacientes que recibieron metformin sola, sitagliptin sola y placebo)*

	Cantidad de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptin (JANUVIA) 100 mg una vez al día	Metformin 500 o 1000 mg dos veces al día [†]	Sitagliptin 50 mg dos veces al día + metformin 500 o 1000 mg dos veces al día [†]
	N = 176	N = 179	N = 364 [†]	N = 372 [†]
Infección de las vías respiratorias superiores	9 (5.1)	8 (4.5)	19 (5.2)	23 (6.2)
Dolor de cabeza	5 (2.8)	2 (1.1)	14 (3.8)	22 (5.9)

* Población por intención de tratar.

[†] Datos conjuntos de pacientes que recibieron dosis menores y mayores de metformin.

En un estudio de 24 semanas de la terapia inicial con JANUVIA combinada con pioglitazone, no se informó ninguna reacción adversa (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador) en ≥5 % de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron solo pioglitazone.

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

En un análisis en conjunto de 19 ensayos clínicos a doble ciego que incluyeron datos de 10 246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptin 100 mg/día (N = 5429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N = 4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 años-paciente en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 años-paciente para sitagliptin y 4 pacientes con un evento en 3942 años-paciente para el control). (*Consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Hipoglucemia

En todos los estudios (N = 9), las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición simultánea de glucosa sanguínea aunque la mayoría de los informes (74 %) de hipoglucemia se acompañaron con una medición de glucosa sanguínea ≤70 mg/dl. Cuando JANUVIA se coadministró con una sulfonilurea o con insulina, el porcentaje de pacientes con al menos una reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que en el grupo correspondiente de placebo (Tabla 3).

Tabla 3:
Incidencia y tasa de hipoglucemia* en estudios clínicos controlados con placebo cuando JANUVIA se usó como terapia adyuvante a la glimepiride (con o sin metformin) o insulina (con o sin metformin), independientemente de la evaluación de causalidad del investigador

Terapia adyuvante a glimepiride (+/- metformin) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + glimepiride (+/- metformin) N = 222	Placebo + glimepiride (+/- metformin) N = 219
Total (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
Tasa (episodios/años-paciente) [†]	0.59	0.24
Graves (%) [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)
Terapia adyuvante a insulina (+/- metformin) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + insulina (+/- metformin) N = 322	Placebo + insulina (+/- metformin) N = 319
Total (%)	50 (15.5)	25 (7.8)
Tasa (episodios/años-paciente) [†]	1.06	0.51
Graves (%) [‡]	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 por intención de tratar.

[†] Según la cantidad total de eventos (es decir, un único paciente puede haber tenido eventos múltiples).

[‡] Los eventos graves de hipoglucemia se definieron como los eventos que requirieron asistencia médica o exhibieron pérdida o nivel bajo de conciencia, o convulsión.

En un análisis en conjunto de dos estudios de monoterapia, el adyuvante del estudio de metformin y el adyuvante del estudio de pioglitazone, la incidencia total de las reacciones adversas de hipoglucemia fue del 1.2 % en pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA y del 0.9 % en pacientes tratados con placebo.

En el estudio de JANUVIA como terapia combinada adyuvante con metformin y rosiglitazone, la incidencia general de hipoglucemia fue del 2.2 % en pacientes que recibieron JANUVIA como adyuvante, y del 0.0 % en pacientes que recibieron placebo como adyuvante hasta la semana 18. Hasta la semana 54, la incidencia general de hipoglucemia fue del 3.9 % en pacientes que recibieron JANUVIA como adyuvante, y del 1.0 % en pacientes que recibieron placebo como adyuvante.

En el estudio factorial controlado con placebo, de 24 semanas de duración, de la terapia inicial con JANUVIA en combinación con metformin, 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 metformin sola, y del 1.6 % en pacientes que recibieron JANUVIA en combinación con metformin.

En el estudio de JANUVIA como terapia inicial con pioglitazone, un paciente que tomaba JANUVIA experimentó un episodio grave de hipoglucemia. No se informaron episodios graves de hipoglucemia en otros estudios, salvo en el estudio que implicaba la coadministración con insulina.

Análisis de laboratorio

En los diferentes estudios clínicos, la incidencia de las reacciones adversas en laboratorio fue similar en los pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó un pequeño aumento del recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) debido a un aumento de neutrófilos. Este aumento en el recuento de glóbulos blancos (de aproximadamente 200 células/microlitro en comparación con el placebo, en cuatro estudios clínicos conjuntos controlados con placebo, con una media inicial en el recuento de glóbulos blancos de aproximadamente 6600 células/microlitro) no se considera clínicamente importante. En un estudio de 12 semanas de duración realizado en 91 pacientes con insuficiencia renal crónica, 37 pacientes con insuficiencia renal moderada fueron aleatorizados para recibir 50 mg de JANUVIA una vez al día, mientras que 14 pacientes con el mismo grado de insuficiencia renal fueron aleatorizados para recibir placebo. Se observaron aumentos en la media (SE) de 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 en la creatinina sérica en relación con el placebo.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de JANUVIA como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos, se han identificado reacciones adversas adicionales. Ya que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, sarpullido, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliativas como el síndrome de Stevens-Johnson (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*); elevaciones de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, lo que incluye pancreatitis necrosante y hemorrágica mortal y no mortal (*consulte Indicaciones y uso [1.2]; Advertencias y precauciones [5.1]*); empeoramiento de la función renal, lo que incluye insuficiencia renal aguda (que algunas veces requiere diálisis) (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*); artralgia grave e inhabilitante (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*); penfigoide ampolloso (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*); estreñimiento; vómitos; dolor de cabeza; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito; úlceras en la boca; estomatitis.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Digoxin

Con la coadministración de 100 mg de sitagliptin durante 10 días, se observó un aumento leve en el área bajo la curva (AUC [por sus siglas en inglés], 11 %) y una concentración media máxima ($C_{m\acute{a}x}$, 18 %) de digoxin. Los pacientes que reciben digoxin deben ser monitoreados de forma adecuada. No se recomienda ajustar la dosis de digoxin ni de JANUVIA.

7.2 Secretagogos de insulina o insulina

Es posible que la coadministración de JANUVIA con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina requiera dosis más bajas del secretagogo de insulina o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (*Consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que controla los resultados de embarazos en mujeres expuestas a JANUVIA durante el embarazo. Se recomienda a los proveedores de cuidados de la salud que informen de cualquier exposición prenatal a JANUVIA llamando al Registro de embarazos al 1-800-986-8999.

Resumen de los riesgos

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

El riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con hemoglobina A1c >7 %, y se ha informado que es de tanto como un 20 a un 25 % en mujeres con hemoglobina A1c >10 %. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es entre 2 y 4 % y entre 15 y 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

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

Datos

Datos en animales

En estudios de desarrollo embriofetal, la administración de sitagliptin a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis (día 6 a día 20 de gestación) no afectó de forma adversa los resultados del desarrollo en 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, en función del AUC. Las dosis más altas en ratas asociadas con toxicidad materna aumentaron la incidencia de malformaciones en las costillas en crías con dosis de 1000 mg/kg, o aproximadamente 100 veces la dosis clínica, en función del AUC. Se observó transferencia placentaria de sitagliptin en ratas y conejas preñadas.

La administración de sitagliptin a ratas preñadas a partir del día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia no causó toxicidad funcional o conductual en las crías de ratas en dosis de hasta 1000 mg/kg.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia de JANUVIA en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sitagliptin está presente en la leche de las ratas y, por consiguiente, es posible que esté presente en la leche humana (*consulte Datos*). Deben considerarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir JANUVIA y cualquier efecto adverso posible en el lactante provocado por JANUVIA o por la afección materna subyacente.

Datos

Sitagliptin se excreta en la leche de las ratas lactantes a una relación leche-plasma de 4:1.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de JANUVIA en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de sujetos (N = 3884) en los estudios clínicos de seguridad y eficacia de JANUVIA antes de la aprobación, 725 pacientes eran mayores de 65 años, mientras que 61 pacientes eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre los sujetos mayores de 65 años y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas de edad más avanzada presenten una mayor sensibilidad.

Debido a que sitagliptin se excreta principalmente por el riñón, y debido a que la edad puede asociarse con una disminución de la función renal, la función renal debe evaluarse con más frecuencia en pacientes de edad avanzada (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]; Farmacología clínica [12.3]*).

8.6 Insuficiencia renal

Sitagliptin se excreta por el riñón y la exposición a sitagliptin se incrementa en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan dosis más bajas en pacientes con una eGFR menor a 45 ml/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ESRD que requieren diálisis). (*Consulte Dosificación y administración [2.2]; Farmacología clínica [12.3]*).

10 SOBREDOSIS

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de JANUVIA. Se observaron aumentos máximos en la media del QTc de 8.0 ms en un estudio con una dosis de 800 mg de JANUVIA, un efecto en la media que no se considera clínicamente importante (*consulte Farmacología clínica [12.2]*). No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en estudios clínicos. En estudios de fase I con dosis múltiples, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis al administrarse JANUVIA en dosis de hasta 600 mg al día durante períodos de hasta 10 días, y de 400 mg al día durante un máximo de 28 días.

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., quitar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear control clínico (lo que incluye realizar un electrocardiograma) e iniciar una terapia de apoyo, según lo determine el estado clínico del paciente.

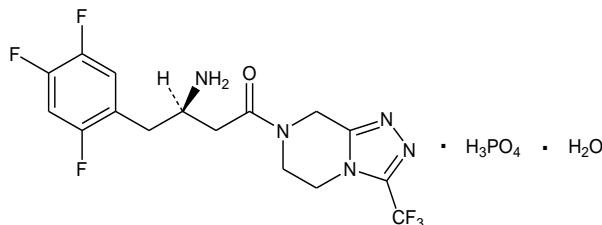
Sitagliptin es moderadamente dializable. En los estudios clínicos, aproximadamente el 13.5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada en la medida que sea clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptin es dializable mediante diálisis peritoneal.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de JANUVIA contienen fosfato de sitagliptina, un inhibidor activado oralmente de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

El fosfato de sitagliptina monohidratado se describe químicamente como fosfato de 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*]fosfato de pirazina (1:1) monohidratado.

La fórmula empírica es C₁₆H₁₅F₆N₅O•H₃PO₄•H₂O y el peso molecular es de 523.32. La fórmula estructural es:



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

Cada comprimido recubierto de JANUVIA contiene 32.13, 64.25 o 128.5 mg de sitagliptin phosphate monohydrate, que equivale a 25, 50 o 100 mg, respectivamente, de base libre, y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. Además, la película que recubre el comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Sitagliptin es un inhibidor de la DPP-4, que se cree que ejerce su acción en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 al retrasar la inactivación de las hormonas incretinas. Sitagliptin aumenta las concentraciones de hormonas intactas activas, lo cual permite aumentar y prolongar la acción de estas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés), son secretadas por el intestino durante el día, y los niveles aumentan en respuesta a la comida. Estas hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que interviene en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa sanguínea son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y secreción de insulina en las células beta pancreáticas, mediante vías de señalización intracelular en las que interviene el adenosín monofosfato (AMP, por sus siglas en inglés) cíclico. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón en las células alfa pancreáticas, lo que deriva en una menor producción de glucosa hepática. Al aumentar y prolongar los niveles de incretina activa, sitagliptin aumenta la secreción de insulina y reduce los niveles de glucagón en la circulación con dependencia de la glucosa. Sitagliptin demuestra selectividad para la DPP-4 y no inhibe la actividad *in vitro* de la DPP-8 o DPP-9 en concentraciones que se aproximan a las de las dosis terapéuticas.

12.2 Farmacodinámica

Generales

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, la administración de sitagliptin produjo la inhibición de la actividad enzimática de la DPP-4 durante un período de 24 horas. Después de una comida o de una carga de glucosa por vía oral, la inhibición de la DPP-4 derivó en un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 y de GIP activos, una disminución de las concentraciones de glucagón y una mayor capacidad de respuesta para secretar insulina frente a la glucosa, lo que generó concentraciones más altas de insulina y péptido C. El aumento de insulina con la disminución de glucagón se asoció con concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y con una menor variación de la glucosa luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral.

En estudios con sujetos sanos, sitagliptin no redujo la glucosa sanguínea ni causó hipoglucemia.

Coadministración de sitagliptin y metformin hydrochloride

En un estudio de dos días de duración realizado en sujetos sanos, la administración de sitagliptin sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformin sola aumentó las concentraciones de GLP-1 total y activo en grados similares. La coadministración de sitagliptin y metformin tuvo un efecto aditivo en las concentraciones de GLP-1 activo. Sitagliptin, pero no metformin, aumentó las concentraciones de GIP activo. No está claro de qué manera estos hallazgos se relacionan con los cambios en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio con grupos cruzados, aleatorizado y controlado con placebo, 79 sujetos sanos recibieron una dosis única por vía oral de 100 mg de sitagliptin, 800 mg de sitagliptin (8 veces la dosis recomendada) y placebo. Con la dosis recomendada de 100 mg, no se observaron efectos en 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 promedio corregido con placebo en el QTc con respecto al inicio se observó 3 horas después de la dosis y fue de 8.0 ms. Este aumento no se considera clínicamente significativo. Con la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas

de sitagliptin fueron aproximadamente 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

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

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de sitagliptin ha sido caracterizada de forma exhaustiva en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Después de una dosis única de 100 mg por vía oral en voluntarios sanos, la media del AUC de sitagliptin en plasma fue de 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, la $C_{\text{máx}}$ fue de 950 nM y la semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente fue de 12.4 horas. El AUC de sitagliptin en plasma aumentó de manera proporcional a la dosis y aumentó aproximadamente un 14 % después de las dosis de 100 mg en equilibrio dinámico, en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intrasujeto e intersujeto para el AUC de sitagliptin fueron pequeños (5.8 % y 15.1 %). La farmacocinética de sitagliptin fue generalmente similar en los sujetos sanos y en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Absorción

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

Efecto de la comida

La coadministración de sitagliptin con una comida rica en grasas no tuvo efectos en la farmacocinética de sitagliptin.

Distribución

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

Eliminación

Aproximadamente el 79 % de sitagliptin se excreta sin cambios a través de la orina, mientras que el metabolismo es una vía menor de eliminación. La $t_{1/2}$ terminal aparente luego de una dosis de 100 mg de sitagliptin por vía oral fue de aproximadamente 12.4 horas, y la depuración renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

Metabolismo

Luego de una dosis de [^{14}C]-sitagliptin por vía oral, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptin. Se detectaron seis metabolitos a niveles mínimos, que no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de sitagliptin en la DPP-4 en plasma. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptin fue la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8.

Excreción

Luego de administrar una dosis de [^{14}C]-sitagliptin por vía oral a sujetos sanos, aproximadamente el 100 % de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13 %) o en la orina (87 %) en la semana posterior a la administración de la dosis.

La eliminación de sitagliptin se produce principalmente por excreción renal e implica secreción tubular activa. Sitagliptin es un sustrato del transportador de aniones orgánicos humano 3 (hOAT-3, por sus siglas en inglés), que puede intervenir en la eliminación renal de sitagliptin. No se ha establecido la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptin. Sitagliptin también es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), que también puede mediar en la eliminación renal de sitagliptin. Sin embargo, cyclosporine, un inhibidor de la P-gp, no redujo la depuración renal de sitagliptin.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de 30 a menos de 45 ml/min/1.73 m², se observó un aumento aproximado de 2 veces en el AUC en plasma de sitagliptin, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis, el aumento fue de aproximadamente 4 veces, en comparación con los sujetos de control normales y sanos.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), la media del AUC y $C_{\text{máx}}$ de sitagliptin aumentó aproximadamente un 21 % y 13 %, respectivamente, en

comparación con los controles emparejados sanos después de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptin. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9).

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

En función de un análisis farmacocinético de la población o de un análisis compuesto de datos farmacocinéticos disponibles, el IMC, el sexo y la raza no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptin. Si se tienen en cuenta los efectos de la edad en la función renal, la edad por sí sola no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptin, según un análisis farmacocinético de la población. Los sujetos ancianos (de 65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptin aproximadamente un 19 % más altas en comparación con los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios para caracterizar la farmacocinética de sitagliptin en pacientes pediátricos.

Estudios sobre interacciones farmacológicas

Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas

Sitagliptin no es un inhibidor de las isoenzimas del citocromo CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, ni tampoco es un inductor de CYP3A4. Sitagliptin es un sustrato de la P-gp, pero no inhibe el transporte de digoxin mediado por la P-gp. Según estos resultados, no se considera probable que sitagliptin provoque interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

Sitagliptin no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es muy baja la propensión de sitagliptin a participar en interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por el desplazamiento del sitio de unión a las proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas

Efectos de sitagliptin en otros fármacos

En estudios clínicos, sitagliptin no alteró significativamente la farmacocinética de metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, digoxin, warfarin ni de los anticonceptivos orales (ethinyl estradiol y norethindrone) (Tabla 4), lo cual proporcionó evidencia *in vivo* de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, P-gp, y el transportador de cationes orgánicos (OCT).

**Tabla 4:
Efecto de sitagliptin en la exposición sistémica de los fármacos coadministrados**

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de sitagliptin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin sitagliptin) Sin efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx.}
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Digoxin	0.25 mg [‡] una vez al día durante 10 días	100 mg [‡] una vez al día durante 10 días	Digoxin	1.11 [§]	1.18
Glyburide	1.25 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 6 días	Glyburide	1.09	1.01
Simvastatin	20 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Simvastatin	0.85 [¶]	0.80
			Simvastatin Acid	1.12 [¶]	1.06
Rosiglitazone	4 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Rosiglitazone	0.98	0.99
Warfarin	Dosis única de 30 mg el día 5	200 mg [‡] una vez al día durante 11 días	S(-) Warfarin	0.95	0.89
			S(-) Warfarin	0.99	0.89
Ethinyl estradiol y norethindrone	21 días una vez al día de 35 µg de ethinyl estradiol con norethindrone 0.5 mg × 7 días, 0.75 mg × 7 días, 1.0 mg × 7 días	200 mg [‡] una vez al día durante 21 días	Ethinyl estradiol	0.99	0.97
			Norethindrone	1.03	0.98
Metformin	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 7 días	Metformin	1.02 [#]	0.97

- * Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.
 † El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.
 ‡ Dosis múltiple.
 § AUC_{0-24 h}.
 ¶ AUC_{0-último}.
 # AUC_{0-12 h}.

Efectos de otros fármacos en sitagliptin

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que sitagliptin no es susceptible a interacciones clínicamente significativas a través de medicamentos coadministrados (Tabla 5).

Tabla 5:
Efecto de los fármacos coadministrados en la exposición sistémica de sitagliptin

Fármaco coadministrado	Dosis de fármaco coadministrado*	Dosis de sitagliptin*	Cociente de las medias geométricas (cociente con/sin fármaco coadministrado) Sin efecto = 1.00		
				AUC†	C _{máx.}
No se requiere efectuar ningún ajuste de dosis para los siguientes fármacos:					
Cyclosporine	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptin	1.29	1.68
Metformin	1000 mg‡ dos veces al día durante 14 días	50 mg‡ dos veces al día durante 7 días	Sitagliptin	1.02§	1.05

- * Todas las dosis se administran como dosis única a menos que se especifique de otro modo.
 † El AUC se informa como AUC_{0-∞} a menos que se especifique de otro modo.
 ‡ Dosis múltiple.
 § AUC_{0-12 h}.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Participaron aproximadamente 5200 pacientes con diabetes de tipo 2 aleatorizados en nueve estudios de eficacia y seguridad clínica, doble ciegos y controlados con placebo realizados para evaluar los efectos de sitagliptin en el control glucémico. En un análisis conjunto de siete de estos estudios, la distribución étnica o racial fue aproximadamente de 59 % raza blanca, 20 % hispana, 10 % asiática, 6 % negra 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 con control activo (glipizide) de 52 semanas de duración en 1172 pacientes con diabetes de tipo 2 que tenían un control glucémico inadecuado con metformin.

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

14.1 Monoterapia

Un total de 1262 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en dos estudios doble ciegos controlados con placebo, uno de 18 y otro de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia de JANUVIA. En ambos estudios de monoterapia, los pacientes que estaban tomando un agente antihiper glucémico suspendieron el agente y se sometieron a un período de dieta, ejercicio y reposo farmacológico durante aproximadamente 7 semanas. Los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C entre 7 % y 10 %) después del período de reposo farmacológico fueron aleatorizados tras completar un período de preinclusión de 2 semanas ciego, con placebo; los pacientes que no estaban tomando agentes antihiper glucémicos (fuera de la terapia durante al menos 8 semanas) con control glucémico inadecuado (A1C entre 7 % y 10 %) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas ciego, con placebo. En el estudio de 18 semanas, 521 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 100 mg de JANUVIA o 200 mg de JANUVIA, y en el estudio de 24 semanas, 741 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 100 mg de JANUVIA o 200 mg de JANUVIA. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron una terapia de rescate con metformin, adyuvante de placebo o JANUVIA.

El tratamiento con 100 mg de JANUVIA diarios brindó 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 100 mg de JANUVIA y el 17 % de los pacientes que recibieron placebo necesitaron una terapia de rescate. En el estudio de 24 semanas, el 9 % de los pacientes que recibieron 100 mg de JANUVIA y el 21 % de los pacientes que recibieron placebo necesitaron una terapia de rescate. La mejora en A1C comparada con placebo no se vio afectada por el sexo, la edad, la raza, la terapia antihiper glucémica anterior ni el IMC inicial. Como sucede comúnmente en los ensayos de agentes para tratar la diabetes de tipo 2, la reducción media de A1C con JANUVIA parece relacionarse con el grado de elevación de la A1C al inicio. En estos estudios de 18 y 24 semanas, entre los pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingresar al estudio, las reducciones en A1C con respecto al valor inicial fueron de -0.7 % y -0.8 %, respectivamente, para los que recibieron JANUVIA, y de -0.1 % y -0.2 %, respectivamente, para los que recibieron placebo. En general, la dosis diaria de 200 mg no brindó más eficacia glucémica que la dosis diaria de 100 mg. El efecto de JANUVIA en los criterios de valoración de lípidos fue similar al del placebo. El peso corporal no aumentó con respecto al valor inicial con la terapia de JANUVIA en ninguno de los estudios, comparado con una pequeña reducción en pacientes que recibieron placebo.

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

	Estudio de 18 semanas		Estudio de 24 semanas	
	100 mg de JANUVIA	Placebo	100 mg de JANUVIA	Placebo
A1C (%)	N = 193	N = 103	N = 229	N = 244
Valor inicial (promedio)	8.0	8.1	8.0	8.0
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.5	0.1	-0.6	0.2
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.4)		-0.8 [‡] (-1.0, -0.6)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	69 (36 %)	16 (16 %)	93 (41 %)	41 (17 %)
FPG (mg/dl)	N = 201	N = 107	N = 234	N = 247
Valor inicial (promedio)	180	184	170	176
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-13	7	-12	5
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-20 [‡] (-31, -9)		-17 [‡] (-24, -10)	
PPG de 2 horas (mg/dl)	§	§	N = 201	N = 204
Valor inicial (promedio)			257	271
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])			-49	-2
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)			-47 [‡] (-59, -34)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con metformin.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con placebo.

[§] Datos no disponibles.

Estudio de monoterapia adicional

Se realizó también un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de JANUVIA en 91 pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia renal crónica (depuración 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 informó 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 el placebo fueron generalmente similares a las observadas en otros estudios de monoterapia. (*Consulta Farmacología clínica [12.3]*).

14.2 Terapia combinada

Terapia combinada adyuvante con metformin

Un total de 701 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con metformin. Los pacientes que ya recibían metformin (N = 431) a una dosis de, al menos, 1500 mg por día fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas ciego, con placebo. Los pacientes que recibían metformin y otro agente antihiper glucémico (N = 229) y los pacientes que no tomaban ningún agente antihiper glucémico (fuera de terapia durante al menos 8 semanas, N = 41) fueron aleatorizados después de un período de preinclusión de aproximadamente 10 semanas con metformin (a una dosis de al menos 1500 mg por día) en monoterapia. A los pacientes con un control glucémico inadecuado (A1C entre 7 % y 10 %) se les asignó aleatoriamente un adicional de 100 mg de

JANUVIA o placebo, administrado una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron un tratamiento de rescate con pioglitazone.

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

Tabla 7:
Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas)
para JANUVIA en terapia combinada adyuvante con metformin*

	100 mg de JANUVIA + metformin	Placebo + metformin
A1C (%)	N = 453	N = 224
Valor inicial (promedio)	8.0	8.0
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.7	-0.0
Diferencia con respecto a placebo + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.8, -0.5)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	213 (47 %)	41 (18 %)
FPG (mg/dl)	N = 454	N = 226
Valor inicial (promedio)	170	174
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-17	9
Diferencia con respecto a placebo + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-25 [‡] (-31, -20)	
PPG de 2 horas (mg/dl)	N = 387	N = 182
Valor inicial (promedio)	275	272
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-62	-11
Diferencia con respecto a placebo + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-51 [‡] (-61, -41)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazone.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con placebo + metformin.

Terapia combinada inicial con metformin

Un total de 1091 pacientes con diabetes de tipo 2 y control glucémico inadecuado de la dieta y ejercicio participó en un estudio factorial de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la sitagliptin como terapia inicial en combinación con metformin. Los pacientes que tomaban un agente antihiper glucémico (N = 541) suspendieron el agente y se sometieron a un período de dieta, ejercicio y reposo farmacológico de hasta 12 semanas de duración. Tras el período de reposo farmacológico, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C entre 7.5 % y 11 %) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas ciego, con placebo. Los pacientes que no recibían agentes antihiper glucémicos al ingresar al estudio (N = 550) con control glucémico inadecuado (A1C entre 7.5 % y 11 %) iniciaron de inmediato el período de preinclusión de 2 semanas ciego, con placebo, y luego fueron aleatorizados. Se aleatorizaron cantidades aproximadamente iguales de pacientes para recibir la terapia inicial con placebo, 100 mg de JANUVIA una vez al día, 500 mg o 1000 mg de metformin dos veces al día o 50 mg de sitagliptin dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformin dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante el estudio recibieron una terapia de rescate con glyburide (glibenclamide).

La terapia inicial con la combinación de JANUVIA y metformin brindó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo, con metformin sola, y con JANUVIA sola (Tabla 8, Figura 1). Las reducciones medias en A1C con respecto al valor inicial fueron generalmente mayores para pacientes con valores de A1C más altos al inicio. Para pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingresar al estudio, las reducciones medias en A1C con respecto al valor

inicial fueron: 100 mg de JANUVIA una vez al día, -1.1 %; 500 mg de metformin dos veces al día, -1.1 %; 1000 mg de metformin dos veces al día, -1.2 %; 50 mg de sitagliptin dos veces al día con 500 mg de metformin dos veces al día, -1.6 %; 50 mg de sitagliptin dos veces al día con 1000 mg de metformin dos veces al día, -1.9 %; y para pacientes que recibían placebo, -0.2 %. Los efectos en lípidos por lo general fueron neutrales. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptin en combinación con metformin fue similar a la que tuvieron los grupos que recibieron metformin sola o placebo.

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

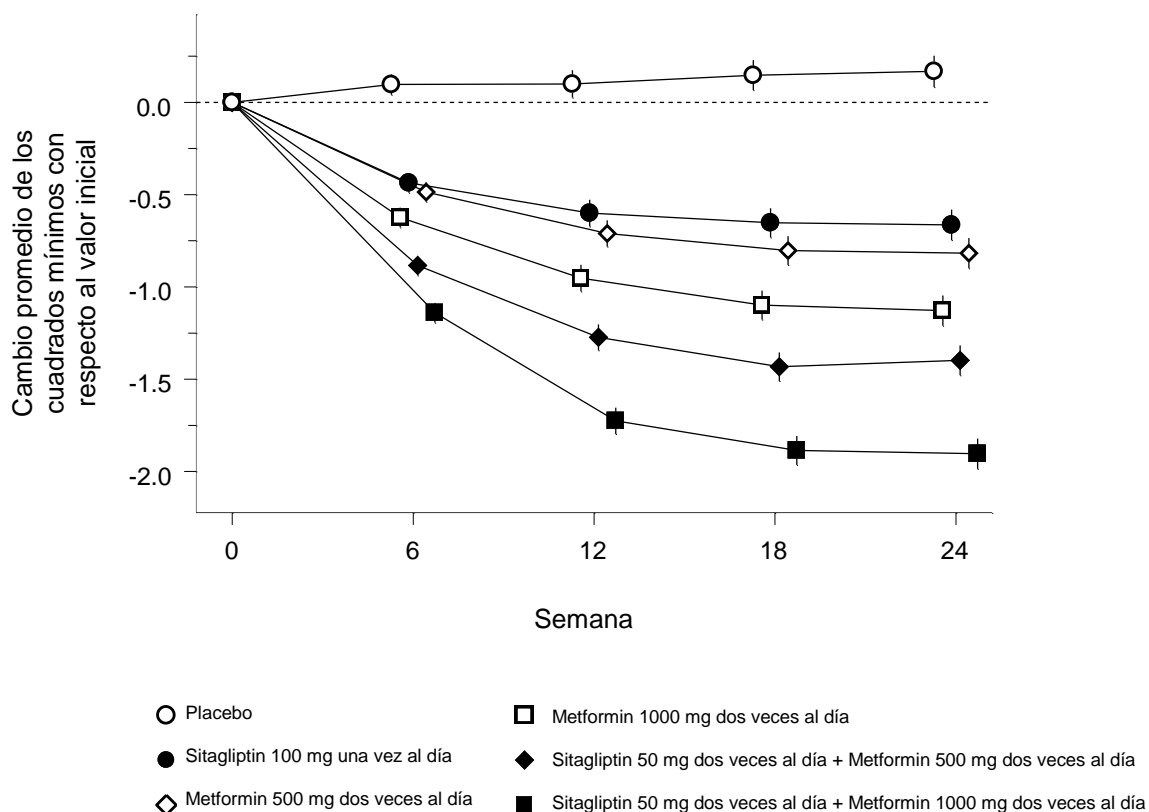
	Placebo	Sitagliptin (JANUVIA) 100 mg una vez al día	Metformin 500 mg dos veces al día	Metformin 1000 mg dos veces al día	Sitagliptin 50 mg dos veces al día + metformin 500 mg dos veces al día	Sitagliptin 50 mg dos veces al día + metformin 1000 mg dos veces al día
A1C (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 177	N = 183	N = 178
Valor inicial (promedio)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 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 alcanzaron A1C <7 %	15 (9%)	35 (20%)	41 (23%)	68 (38%)	79 (43%)	118 (66%)
% de pacientes que recibieron medicamentos de rescate	32	21	17	12	8	2
FPG (mg/dl)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 179	N = 183	N = 180
Valor inicial (promedio)	196	201	205	197	204	197
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)		-23 [‡] (-33, -14)	-33 [‡] (-43, -24)	-35 [‡] (-45, -26)	-53 [‡] (-62, -43)	-70 [‡] (-79, -60)
PPG de 2 horas (mg/dl)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 138	N = 147	N = 152
Valor inicial (promedio)	277	285	293	283	292	287
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	0	-52	-53	-78	-93	-117
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)		-52 [‡] (-67, -37)	-54 [‡] (-69, -39)	-78 [‡] (-93, -63)	-93 [‡] (-107, -78)	-117 [‡] (-131, -102)

*Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con glyburide (glibenclamide).

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con placebo.

Figura 1: Cambio promedio con respecto al valor inicial en A1C (%) durante 24 semanas con sitagliptin y metformin, solas y en combinación, como terapia inicial en pacientes con diabetes de tipo 2*



* Población de todos los pacientes tratados: promedios de los cuadrados mínimos ajustados según la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

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

Estudio controlado con tratamiento activo en comparación con glipizide en combinación con metformin

La eficacia de JANUVIA fue evaluada en un ensayo de no inferioridad de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizide en pacientes con diabetes de tipo 2. Los pacientes sin tratamiento o tratados con otros agentes antihiper glucémicos iniciaron un período de tratamiento de preinclusión de hasta 12 semanas de duración con monoterapia de metformin (dosis de ≥ 1500 mg al día) que incluyó un reposo farmacológico de medicamentos que no fueran metformin, si correspondía. Luego del período de preinclusión, quienes tenían control glucémico inadecuado (A1C entre 6.5 % y 10 %) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir un adicional de 100 mg de JANUVIA una vez al día o glipizide durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizide se les administró una dosis inicial de 5 mg/día y luego sus dosis fueron ajustadas de forma optativa durante las siguientes 18 semanas hasta una dosis máxima de 20 mg/día según fue necesario para optimizar el control glucémico. De ahí en adelante, la dosis de glipizide debía mantenerse constante, excepto algún ajuste descendente para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizide después del período de ajuste fue de 10 mg.

Después de 52 semanas, JANUVIA y glipizide tuvieron reducciones medias similares con respecto a la A1C inicial, en el análisis por intención de tratar (Tabla 9). Estos resultados fueron coherentes con los análisis según el protocolo (Figura 2). Una conclusión a favor de la no inferioridad de JANUVIA con respecto a glipizide puede limitarse a pacientes con una A1C inicial comparable a la de los que se incluyeron en el estudio (más del 70 % de los pacientes tuvieron una A1C inicial < 8 %, y más del 90 % tuvieron una A1C < 9 %).

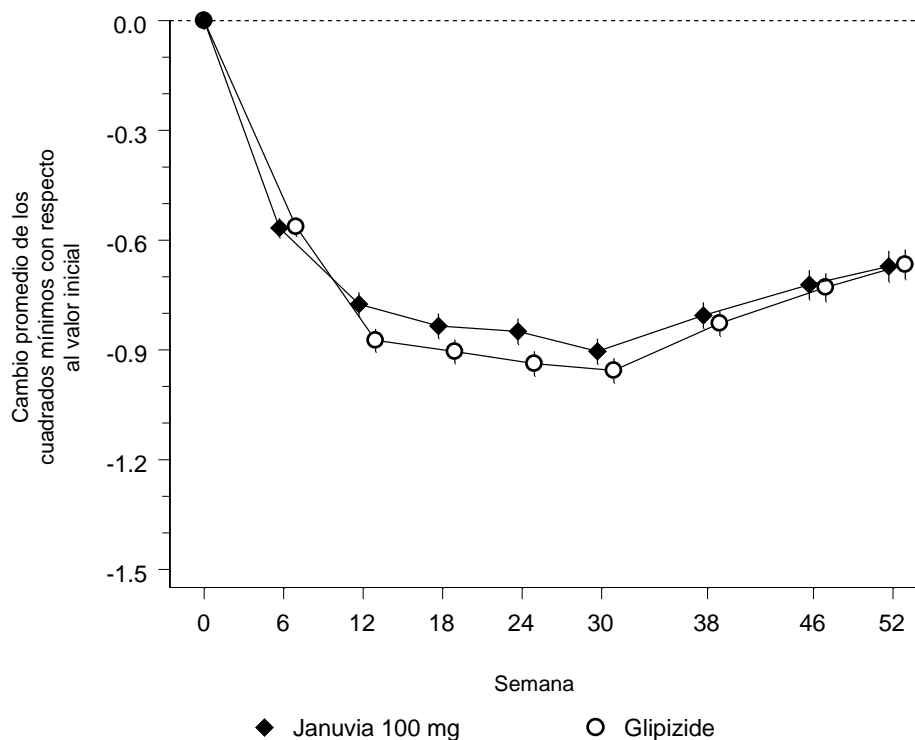
Tabla 9:
Parámetros glucémicos en un estudio de 52 semanas para comparar JANUVIA con glipizide como terapia adyuvante en pacientes controlados inadecuadamente con metformin (Población por intención de tratar)*

	100 mg de JANUVIA	Glipizide
A1C (%)	N = 576	N = 559
Valor inicial (promedio)	7.7	7.6
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado†)	-0.5	-0.6
FPG (mg/dl)	N = 583	N = 568
Valor inicial (promedio)	166	164
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado†)	-8	-8

* El análisis por intención de tratar utilizó la última observación de los pacientes en el estudio antes de la discontinuación de la dosis.

† Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial de A1C.

Figura 2: Cambio promedio con respecto al inicio en A1C (%) durante 52 semanas en un estudio para comparar JANUVIA con glipizide como terapia adyuvante en pacientes controlados inadecuadamente con metformin (Población según el protocolo)*



* La población según el protocolo (media de A1C inicial de 7.5 %) incluyó a pacientes sin violaciones del protocolo importantes que tenían observaciones al inicio y en la semana 52.

La incidencia de hipoglucemia en el grupo de JANUVIA (4.9 %) fue significativamente más baja ($p < 0.001$) que en el grupo de glipizide (32.0 %). Los pacientes tratados con JANUVIA exhibieron una disminución significativa en la media del peso corporal con respecto al valor inicial, en comparación con un aumento significativo de peso en los pacientes que recibieron glipizide (-1.5 kg en comparación con +1.1 kg).

Terapia combinada adyuvante con pioglitazone

Un total de 353 pacientes con diabetes de 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 pioglitazone. Los pacientes que recibían cualquier agente antihiper glucémico oral en monoterapia (N = 212) o un agente del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR γ , por sus siglas en inglés) en terapia combinada (N = 106) o que no recibían ningún agente antihiper glucémico (sin tratamiento durante al menos 8 semanas, N = 34) se cambiaron a la monoterapia con pioglitazone (con una dosis de 30 a 45 mg por día), y completaron un período de preinclusión de aproximadamente 12 semanas de duración. Después del período de preinclusión en la monoterapia con pioglitazone, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C de 7 % a 10 %) fueron aleatorizados para incorporar 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron metformin de rescate. Los criterios de valoración glucémicos que se midieron fueron la A1C y la glucosa en ayunas.

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

Tabla 10:
Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas)
para JANUVIA en terapia combinada adyuvante con pioglitazone*

	100 mg de JANUVIA + pioglitazone	Placebo + pioglitazone
A1C (%)	N = 163	N = 174
Valor inicial (promedio)	8.1	8.0
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.9	-0.2
Diferencia con respecto a placebo + pioglitazone (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	74 (45%)	40 (23%)
FPG (mg/dl)	N = 163	N = 174
Valor inicial (promedio)	168	166
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-17	1
Diferencia con respecto a placebo + pioglitazone (promedio ajustado [†]) (IC del 95%)	-18 [‡] (-24, -11)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con metformin.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] $p < 0.001$ en comparación con placebo + pioglitazone.

Terapia inicial combinada con pioglitazone

Un total de 520 pacientes con diabetes de tipo 2 y control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA como terapia inicial en combinación con pioglitazone. Los pacientes que no recibían agentes antihiper glucémicos al momento de ingresar al estudio (<4 semanas de terapia acumulada durante los últimos 2 años, y sin tratamiento durante los 4 meses anteriores) con control glucémico inadecuado (A1C de 8 % a 12 %) ingresaron inmediatamente al período de preinclusión de 2 semanas de duración ciego, con placebo, y luego fueron aleatorizados. Se aleatorizaron cantidades aproximadamente iguales de pacientes para recibir terapia inicial con 100 mg de JANUVIA en combinación con 30 mg de pioglitazone una vez al día, o 30 mg de pioglitazone una vez al día en monoterapia. En este estudio, no hubo terapia glucémica de rescate.

La terapia inicial con la combinación de JANUVIA y pioglitazone proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con la monoterapia de pioglitazone (Tabla 11). La mejora en A1C fue, en general, coherente entre los distintos subgrupos definidos por sexo, edad, raza, IMC inicial, A1C inicial, o duración de la enfermedad. En este estudio, los pacientes tratados con JANUVIA en combinación con pioglitazone tuvieron un aumento medio en el peso corporal de 1.1 kg en comparación con pioglitazone sola (3.0 kg en comparación con 1.9 kg). Los efectos en lípidos por lo general fueron neutrales.

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

	100 mg de JANUVIA + pioglitazone	pioglitazone
A1C (%)	N = 251	N = 246
Valor inicial (promedio)	9.5	9.4
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado†)	-2.4	-1.5
Diferencia con respecto a pioglitazone (promedio ajustado†) (IC del 95 %)	-0.9‡ (-1.1, -0.7)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	151 (60 %)	68 (28 %)
FPG (mg/dl)	N = 256	N = 253
Valor inicial (promedio)	203	201
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado†)	-63	-40
Diferencia con respecto a pioglitazone (promedio ajustado†) (IC del 95 %)	-23‡ (-30, -15)	
PPG de 2 horas (mg/dl)	N = 216	N = 211
Valor inicial (promedio)	283	284
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado†)	-114	-69
Diferencia con respecto a pioglitazone (promedio ajustado†) (IC del 95 %)	-45‡ (-57, -32)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio.

† Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el valor inicial.

‡ p <0.001 en comparación con placebo + pioglitazone.

Terapia combinada adyuvante con metformin y rosiglitazone

Un total de 278 pacientes con diabetes de 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 metformin y rosiglitazone. Los pacientes en terapia doble con ≥ 1500 mg/día de metformin y ≥ 4 mg/día de rosiglitazone, o con ≥ 1500 mg/día de metformin y ≥ 30 mg/día de pioglitazone (que pasaron a ≥ 4 mg/día de rosiglitazone) ingresaron a un período de preinclusión con dosis estable de 6 semanas de duración. Los pacientes en otra terapia doble se cambiaron a ≥ 1500 mg/día de metformin y ≥ 4 mg/día de rosiglitazone en un período de preinclusión con estabilización/ajuste de la dosis, de hasta 20 semanas de duración. Tras el período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C entre 7.5 % y 11 %) fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para incorporar 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante el estudio recibieron glipizide (u otra sulfonilurea) de rescate. El momento principal para evaluar los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con metformin y rosiglitazone, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo combinado con metformin y rosiglitazone (Tabla 12) en la semana 18. En la semana 54, la reducción media en A1C fue del -1.0 % en los pacientes tratados con JANUVIA, y del -0.3 % en los pacientes tratados con placebo, en un análisis basado en la población por intención de tratar. La terapia de rescate se utilizó en el 18 % de los pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA y en el 40 % de los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias significativas en el cambio del peso corporal entre JANUVIA y el placebo.

Tabla 12:
Parámetros glucémicos en la semana 18
para JANUVIA en terapia combinada adyuvante con metformin y rosiglitazone*

	100 mg de JANUVIA + metformin + rosiglitazone	Placebo + metformin + rosiglitazone
A1C (%)	N = 176	N = 93
Valor inicial (promedio)	8.8	8.7
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-1.0	-0.4
Diferencia con respecto a placebo + rosiglitazone + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	39 (22 %)	9 (10 %)
FPG (mg/dl)	N = 179	N = 94
Valor inicial (promedio)	181	182
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-30	-11
Diferencia con respecto a placebo + rosiglitazone + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-18 [‡] (-26, -10)	
PPG de 2 horas (mg/dl)	N = 152	N = 80
Valor inicial (promedio)	256	248
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-59	-21
Diferencia con respecto a placebo + rosiglitazone + metformin (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-39 [‡] (-51, -26)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con glipizide (u otra sulfonilurea).

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con placebo + metformin + rosiglitazone.

Terapia combinada adyuvante con glimepiride, con o sin metformin

Un total de 441 pacientes con diabetes de 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 glimepiride, con o sin metformin. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión con glimepiride (≥ 4 mg por día) sola, o con glimepiride en combinación con metformin (≥ 1500 mg por día). Luego de un período de preinclusión con dosis estable y ajuste de la dosis de hasta 16 semanas de duración y un período de preinclusión con placebo de 2 semanas de duración, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C entre 7.5 % y 10.5 %) fueron aleatorizados para incorporar 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante los estudios recibieron un tratamiento de rescate con pioglitazone.

En combinación con glimepiride, con o sin metformin, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C y FPG en comparación con el placebo (Tabla 13). En toda la población del estudio (pacientes que recibían JANUVIA en combinación con glimepiride y pacientes que recibían JANUVIA en combinación con glimepiride y metformin), se observó una reducción media respecto al valor inicial en relación con el placebo de -0.7 % en A1C y de -20 mg/dl en FPG. La terapia de rescate se utilizó en el 12 % de los pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA y en el 27 % de los pacientes tratados con placebo. En este estudio, los pacientes tratados con JANUVIA tuvieron un aumento medio en el peso corporal de 1.1 kg en comparación con el placebo (+0.8 kg en comparación con -0.4 kg). Además, se observó un aumento en la tasa de hipoglucemia. (*Consulte Advertencias y precauciones [5.4]; Reacciones adversas [6.1]*).

Tabla 13:
Parámetros glucémicos en la visita final (estudio de 24 semanas)
para JANUVIA como terapia combinada adyuvante con glimepiride, con o sin metformin*

	100 mg de JANUVIA + glimepiride	Placebo + glimepiride	100 mg de JANUVIA + glimepiride + metformin	Placebo + glimepiride + metformin
A1C (%)	N = 102	N = 103	N = 115	N = 105
Valor inicial (promedio)	8.4	8.5	8.3	8.3
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.3	0.3	-0.6	0.3
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.3)		-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	11 (11 %)	9 (9 %)	26 (23 %)	1 (1 %)
FPG (mg/dl)	N = 104	N = 104	N = 115	N = 109
Valor inicial (promedio)	183	185	179	179
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-1	18	-8	13
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-19 [§] (-32, -7)		-21 [‡] (-32, -10)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con pioglitazone.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el estado de la terapia antihiper glucémica anterior y el valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con placebo.

[§] p <0.01 en comparación con placebo.

Terapia combinada adyuvante con insulina (con o sin metformin)

Un total de 641 pacientes con diabetes de 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 tratamiento adyuvante a la terapia de insulina (con o sin metformin). Los grupos raciales del estudio tuvieron la siguiente distribución aproximada: 70 % de blancos, 18 % de asiáticos, 7 % de negros y 5 % de otros grupos. Aproximadamente el 14 % de los pacientes de este estudio eran hispanos. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión ciego, de 2 semanas de duración, con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformin (≥1500 mg por día). Los pacientes que utilizaban insulina de acción rápida fueron excluidos, a menos que dicha insulina se administrara como parte de la insulina premezclada. Luego del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (A1C entre 7.5 % y 11 %) fueron aleatorizados para incorporar 100 mg de JANUVIA o placebo, administrados una vez al día. Los pacientes recibían una dosis estable de insulina antes de la inscripción y no se permitieron cambios en la dosis de insulina durante el período de preinclusión. Se tuvo que hacer un ajuste ascendente en la dosis de insulina de base como terapia de rescate para los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante el período de tratamiento doble ciego.

La mediana de la dosis diaria de insulina al momento inicial era de 42 unidades en los pacientes tratados con JANUVIA, y de 45 unidades en los pacientes tratados con placebo. La mediana del cambio con respecto al valor inicial en la dosis diaria de insulina fue cero para ambos grupos al final del estudio. En combinación con insulina (con o sin metformin), JANUVIA proporcionó mejoras significativas en A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo (Tabla 14). Los dos grupos de tratamiento tuvieron un aumento medio ajustado en el peso corporal de 0.1 kg con respecto al valor inicial, hasta la semana 24. En los pacientes tratados con JANUVIA, se observó un aumento en la tasa de hipoglucemia. (*Consulte Advertencias y precauciones [5.4]; Reacciones adversas [6.1]*).

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

	100 mg de JANUVIA + insulina (+/- metformin)	Placebo + insulina (+/- metformin)
A1C (%)	N = 305	N = 312
Valor inicial (promedio)	8.7	8.6
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-0.6	-0.1
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado ^{†, ‡}) (IC del 95 %)	-0.6 [§] (-0.7, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron A1C <7 %	39 (12.8%)	16 (5.1%)
FPG (mg/dl)	N = 310	N = 313
Valor inicial (promedio)	176	179
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-18	-4
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-15 [§] (-23, -7)	
PPG de 2 horas (mg/dl)	N = 240	N = 257
Valor inicial (promedio)	291	292
Cambio con respecto al valor inicial (promedio ajustado [†])	-31	5
Diferencia con respecto al placebo (promedio ajustado [†]) (IC del 95 %)	-36 [§] (-47, -25)	

* Población por intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate.

[†] Promedios de los cuadrados mínimos ajustados según el uso de metformin en la visita de selección (sí/no), el tipo de insulina usada en la visita de selección (premezclada o no premezclada [de acción intermedia o prolongada]), y el valor inicial.

[‡] La interacción del tratamiento por estrato no fue significativa (p >0.10) para el estrato de metformin y el estrato de insulina.

[§] p <0.001 en comparación con placebo.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

N.º 6737 — Los comprimidos de JANUVIA, 25 mg, son de color rosa, redondos, están recubiertos y tienen el código “221” en una de las caras. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0221-31, frascos de dosis individual de 30.

NDC 0006-0221-54, frascos de dosis individual de 90.

NDC 0006-0221-28, paquetes blíster de dosis individual de 100.

N.º 6738 — Los comprimidos de JANUVIA, 50 mg, son de color beige claro, redondos, están recubiertos y tienen el código “112” en una de las caras. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0112-31, frascos de dosis individual de 30.

NDC 0006-0112-54, frascos de dosis individual de 90.

NDC 0006-0112-28, paquetes blíster de dosis individual de 100.

N.º 6739 — Los comprimidos de JANUVIA, 100 mg, son de color beige, redondos, están recubiertos y tienen el código “277” en una de las caras. Se suministran en las siguientes presentaciones:

NDC 0006-0277-31, frascos de dosis individual de 30.

NDC 0006-0277-54, frascos de dosis individual de 90.

NDC 0006-0277-02, paquete blíster con calendario de dosis individual de 30.

NDC 0006-0277-33, paquete blíster con calendario de dosis individual de 30.

NDC 0006-0277-28, paquetes blíster de dosis individual de 100.

NDC 0006-0277-82, frascos de 1000.

Almacenamiento

Almacenar a una temperatura de entre 20 y 25 °C (entre 68 y 77 °F); la temperatura puede oscilar entre 15 y 30° °C (entre 59 y 86° °F). (Consulte la definición de temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos [USP, por sus siglas en inglés]).

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES

Recomiende al paciente leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

17.1 Instrucciones

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos y beneficios de JANUVIA, y sobre las vías alternativas de tratamiento. También se debe informar a los pacientes sobre la importancia de seguir las instrucciones de alimentación, realizar actividad física regular, controlar la glucosa sanguínea y realizarse pruebas de A1C de forma periódica, reconocer y tratar la hipoglucemia y la hiperglucemia, y someterse a evaluaciones para detectar complicaciones de la diabetes. Durante períodos de estrés, como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugías, los medicamentos necesarios pueden cambiar y se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico lo antes posible.

Se debe informar a los pacientes que, durante el uso de JANUVIA posterior a la comercialización, se han informado casos de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes que el síntoma característico de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal intenso y persistente, que a veces irradia hacia la espalda, y que puede o no estar acompañado de vómitos. Se debe pedir a los pacientes que suspendan de inmediato el uso de JANUVIA y se comuniquen con su médico, en caso de que tengan dolor abdominal intenso y persistente (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA, se debe preguntar a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca que incluyen insuficiencia renal moderada o grave. Los pacientes deben recibir instrucciones de comunicarse con su proveedor de cuidados de la salud tan pronto como sea posible si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, lo que incluye aumento en la falta de aliento, rápido aumento en el peso o hinchazón de los pies (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Se debe informar a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando JANUVIA se suma a una sulfonilurea o insulina, y que se puede requerir una dosis más baja de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se debe informar a los pacientes que, durante el uso de JANUVIA posterior a la comercialización, se han informado casos de reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de reacciones alérgicas (incluido sarpullido, urticaria e hinchazón en la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar), los pacientes deben interrumpir el uso de JANUVIA y consultar al médico de inmediato.

Informe a los pacientes que puede producirse un dolor articular inhabilitante y grave con este tipo de fármacos. El tiempo hasta la aparición de los síntomas puede variar desde un día hasta años. Indique a los pacientes que deben consultar al médico si sienten dolor articular grave (*Consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

Informe a los pacientes que el penfigoide ampolloso puede presentarse con este tipo de fármacos. Indique a los pacientes que consulten al médico si presentan ampollas o erosiones en la piel (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

Los médicos deben pedir a sus pacientes que lean la Guía del medicamento antes de iniciar la terapia con JANUVIA, y que la vuelvan a leer cada vez que se renueve la receta. Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si desarrollan síntomas inusuales, o si algún síntoma conocido empeora o persiste.

17.2 Análisis de laboratorio

Se debe informar a los pacientes que deben monitorear la respuesta a todas las terapias para la diabetes mediante mediciones periódicas de los niveles de glucosa sanguínea y A1C, con el objetivo de reducir estos niveles hasta el rango normal. La A1C es especialmente útil para evaluar el control

glucémico a largo plazo. Se debe informar a los pacientes sobre la posible necesidad de ajustar la dosis, en función de los cambios que ocurran en las pruebas de la función renal con el paso del tiempo.

Distributed by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Para obtener información de patentes: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2006-2019 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **Merck & Co., Inc.**
Todos los derechos reservados.

uspi-mk0431-t-1903r022

US-DIA-00493