

Información para Prescribir

Januvia®
sitagliptina
Comprimidos Recubiertos
50 y 100 mg

I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUVIA® (fosfato de sitagliptina) es un inhibidor potente, oralmente activo, y altamente selectivo de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de agentes que actúan como reforzadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 similar al glucagón (PSG-1 o GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (IGT o GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son normales o elevadas, el PSG-1 y el IGT aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El PSG-1 disminuye también la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que conduce a la reducción de la producción de glucosa hepática. Este mecanismo es diferente al mecanismo visto con las sulfonilureas; las sulfonilureas causan una liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede resultar en hipoglicemia inducida por sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente a DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos del PSG-1, de la insulina, de las sulfonilureas o meglitinidas, de las biguanidas, de los agonistas del receptor gamma peroxisoma proliferador-activado (PPAR γ), de los inhibidores de la alfa-glucosidasa y de los análogos de la amilina.

II. INDICACIONES

Monoterapia

JANUVIA está indicado como un complemento a la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Combinado con Metformina

JANUVIA está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina como terapia inicial o cuando el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinado con una Sulfonilurea

JANUVIA está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con una sulfonilurea cuando el tratamiento con el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinado con un agonista PPAR γ

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, y sus filiales
Todos los derechos reservados.

JANUVIA *está* indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con un agonista PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinadiona) como terapia inicial o cuando el agente por sí solo, con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinado con Metformina y una Sulfonilurea

JANUVIA *está* indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y una sulfonilurea cuando la terapia dual con estos agentes, con dieta y ejercicio, no proporciona un control glucémico adecuado.

Combinado con Metformina y un agonista PPAR γ

JANUVIA *está* indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y un agonista PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinadiona) cuando la terapia dual con estos agentes, con dieta y el ejercicio, no proporciona un control glucémico adecuado.

Combinado con Insulina

JANUVIA *está* indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina (con o sin metformina).

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de JANUVIA es 100 mg una vez al día como monoterapia o en terapia combinada con metformina, una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina), un agonista PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinadiona), metformina más una sulfonilurea o metformina más un agonista PPAR γ . JANUVIA se puede tomar con o sin alimentos.

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

Pacientes con Insuficiencia Renal

Debido a que hay un ajuste de la dosis basado en la función renal, la evaluación de la función renal se recomienda antes del inicio de JANUVIA y periódicamente después de eso.

En los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] \geq 60 mL/min/1.73m² a $<$ 90mL/min/1.73m²), no es necesario ningún ajuste de la dosis de JANUVIA.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe \geq 45 mL/min.1.73 m² a $<$ 60 mL/min.1.73 m²), no es necesario ningún ajuste de la dosis para JANUVIA.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe \geq 30 mL/min/1.73m² a $<$ 45 mL/min/1.73m²), la dosis de JANUVIA es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe \geq 15 mL/min/1.73m² a $<$ 30 mL/min/1.73m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFGe $<$ 15 mL/min/1.73 m²), incluyendo aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, se recomienda tratamientos alternativos porque estos pacientes requieren dosis más bajas de JANUVIA que no están disponibles localmente.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUVIA está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. (Ver **PRECAUCIONES**, *Reacciones de Hipersensibilidad* y **EFFECTOS COLATERALES**, *Experiencia Post-comercialización*).

V. PRECAUCIONES

Generales

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

Pancreatitis: Se han reportado casos de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante fatal y no fatal (ver **EFFECTOS COLATERALES**), en pacientes tratados con sitagliptina. Los pacientes deben ser informados del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de la suspensión de la sitagliptina. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar JANUVIA y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal: JANUVIA se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de JANUVIA similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFGe < 45 mL/min/1.73m², así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, *Pacientes con Insuficiencia Renal*.)

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de JANUVIA como monoterapia y como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (por ejemplo, metformina o un agonista PPAR_γ (tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con JANUVIA fueron similares a las tasas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando JANUVIA se utilizó en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS COLATERALES**). Por consiguiente, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con JANUVIA. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. La aparición de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses después de iniciar el tratamiento con JANUVIA, algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUVIA, evalúe otras causas potenciales para el evento y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **EFFECTOS COLATERALES**, *Experiencia Post-comercialización*.)

Penfigoide ampolloso: Se ha reportado casos post-comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Diga a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUVIA. Si se sospecha

de penfigoide ampolloso, JANUVIA debe interrumpirse y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

VI. EMBARAZO

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg ni en conejas que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En las ratas, se observó un aumento ligero en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásicas u onduladas) con dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En las crías de las ratas que recibieron dosis orales de 1000 mg/kg/día, se observaron pequeñas disminuciones del promedio de peso corporal antes del destete en ambos sexos y aumento de peso corporal después del destete en los machos. Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en los seres humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo tanto, no se conoce la seguridad de JANUVIA en ellas. Como otros agentes antihiper glucémicos orales, JANUVIA no está recomendado para uso durante el embarazo.

VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

La sitagliptina es secretada en la leche de las ratas en periodo de lactancia. No se sabe si la sitagliptina también es secretada en la leche humana. Por lo tanto, JANUVIA no debe ser utilizada por mujeres que están dando de lactar.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Se realizó un estudio doble ciego de 54 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de JANUVIA en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2 que no recibieron terapia anti-hiperglucémica durante al menos 12 semanas o estaban en tratamiento con una dosis estable de insulina durante al menos 12 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados y tratados con JANUVIA 100 mg (N = 95) o placebo (N = 95) una vez al día durante 20 semanas.

El tratamiento con JANUVIA 100 mg no proporcionó una mejoría significativa en HbA_{1c} a las 20 semanas.

En pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, el perfil de efectos secundarios fue comparable al observado en adultos.

JANUVIA no se ha estudiado en pacientes pediátricos menores de 10 años.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos, la seguridad y la efectividad de JANUVIA en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fueron comparables a las observadas en los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario ajustar la dosis en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más

probabilidades de tener insuficiencia renal; como en otros pacientes, puede ser necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal significativa (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, *Pacientes con Insuficiencia Renal*).

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

En los estudios de interacción con otros medicamentos, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. En base a los datos *in vitro*, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, o induzca CYP3A4.

La coadministración de dosis múltiples de metformina, dos veces al día, con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Se han llevado a cabo análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que normalmente se administran a los pacientes con diabetes tipo 2 que incluyen a los agentes reductores de colesterol (ejemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetarios (ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (ejemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (ejemplo, omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para la disfunción eréctil (ejemplo, sildenafil).

Hubo un aumento ligero en el área bajo la curva (AUC, 11%) y la concentración máxima promedio ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos incrementos sean clínicamente significativos. Se debe monitorear apropiadamente a los pacientes que estén recibiendo digoxina. No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosis de digoxina o de JANUVIA.

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina aumentaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en las personas con la coadministración de una sola dosis oral de 100 mg de JANUVIA y una sola dosis oral de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor de prueba potente de la glicoproteína-p. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos. No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosis de JANUVIA cuando se coadministra con ciclosporina o con otros inhibidores de la glucoproteína-p (ejemplo, ketoconazol).

XI. EFECTOS COLATERALES

JANUVIA fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados tanto en monoterapia como en el tratamiento combinado, con discontinuación del tratamiento debido a experiencias adversas clínicas similares a las del placebo.

En cuatro estudios clínicos controlados con placebo, tanto en monoterapia (un estudio de 18 y uno de 24 semanas de duración) como en la terapia combinada con metformina o pioglitazona (ambos de 24 semanas de duración), hubo 1082 pacientes tratados con 100 mg diarios de JANUVIA y 778

pacientes que recibieron placebo. (Dos de esos estudios también incluyeron 456 pacientes tratados con 200 mg diarios de JANUVIA, dos veces la dosis diaria recomendada). No hubo reporte de reacciones adversas relacionadas con el medicamento que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron JANUVIA 100 mg. En general el perfil de seguridad de la dosis diaria de 200 mg fue similar al de la dosis de 100 mg diarios.

En un análisis pre-especificado agrupado de los estudios anteriores, la incidencia total de experiencias adversas de hipoglicemia en los pacientes tratados con JANUVIA 100 mg fue similar a las del placebo (1.2% vs. 0.9%). Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA o placebo fueron: dolor abdominal (JANUVIA, 2.3%; placebo, 2.1%), náuseas (1.4%, 0.6%), vómito (0.8%, 0.9%), y diarrea (3.0%, 2.3%).

En todos los estudios, las reacciones adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; no se requirió una medición concurrente de la glucosa.

En combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas, controlado con placebo de JANUVIA 100 mg en combinación con glimepirida o con glimepirida y metformina (JANUVIA, N=222; placebo, N=219), la reacción adversa relacionada con el medicamento que se reportó en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (JANUVIA, 9.5%; placebo, 0.9%).

En combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de JANUVIA 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (JANUVIA, N=170; placebo, N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas hasta el primer punto de tiempo a la Semana 18 en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (JANUVIA, 2.4%; placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náuseas (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%). Hasta la Semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náuseas (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Terapia Inicial Combinada con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas, controlado con placebo, de la terapia inicial con sitagliptina 100 mg en combinación con metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (N=372) y más frecuentemente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (sitagliptina más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%) y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). En pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina, la incidencia de hipoglicemia fue de 1.1% y en pacientes que recibieron metformina sola fue de 0.5%.

Terapia Inicial Combinada con un Agonista PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con JANUVIA 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA con pioglitazona (N=261) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue la disminución (asintomática) de la glucosa en la sangre (JANUVIA con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia de hipoglicemia (sintomática) fue 0.4% en pacientes con JANUVIA en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes con pioglitazona.

En Combinación con Insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, de JANUVIA 100 mg en combinación con dosis estable de insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA (N=322) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (JANUVIA, 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y cefalea (1.2%, 0.0%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como terapia adicional mientras se sometían a intensificación de la insulina (con o sin metformina), no hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis: En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorios para recibir 100 mg/día de sitagliptina (N=5429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda sin adjudicación fue 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 el control). Ver también *TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular, a continuación.* (Ver **PRECAUCIONES, Pancreatitis**).

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

TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular: El Ensayo de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por sus siglas en inglés) incluyó 7,322 pacientes tratados con JANUVIA, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la tasa de filtración glomerular inicial estimada (TFGe) fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1.73 m²) y 7,339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos fueron agregados a la atención habitual dirigida a los estándares regionales para HbA_{1c} y a los factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó un total de 2,004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con JANUVIA y 1,034 tratados con placebo). La incidencia global de los eventos adversos serios en los pacientes que recibieron JANUVIA fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes pre-especificada reveló incidencias similares entre los grupos incluyendo infecciones (18.4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 17.7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1.4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 1.5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población en general.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 2.7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 2.5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglicemia severa fue 1.0% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0.7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis con adjudicación confirmada fue de 0.3% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0.2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad con adjudicación confirmada fue de 3.7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 4.0% en los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica: En un estudio clínico con JANUVIA 100 mg en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes tipo 2, no se informaron reacciones adversas relacionadas con el fármaco durante el período de tratamiento de 54 semanas en más de 1 paciente en el grupo JANUVIA (N = 95) y más comúnmente que en pacientes en el grupo placebo (N = 90).

No hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de JANUVIA y placebo hasta la semana 54 en puntos finales de seguridad de laboratorio, signos vitales, índices de adiposidad o puntos finales de crecimiento y desarrollo.

Experiencia Post-comercialización:

Reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso posterior a la comercialización de JANUVIA como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperlipémicos. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**, *Reacciones de Hipersensibilidad*); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica y necrotizante fatal y no fatal (ver **PRECAUCIONES**, *Pancreatitis*); empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (a veces requiriendo diálisis); penfigoide ampoloso (ver **PRECAUCIONES**, *Penfigoide Ampoloso*); infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis; estreñimiento; vómito; dolor de cabeza; artralgia, mialgia, dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito.

XIa. Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio

La incidencia de las experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg en comparación con los pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento en el recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/ μ L en diferencia de leucocitos vs. placebo; promedio inicial de leucocitos aproximadamente 6600 células/ μ L), debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se vio en la mayoría, pero no en todos los estudios. Este cambio en los parámetros de laboratorio no es considerado clínicamente importante.

XII. SOBREDOSIS

Durante los ensayos clínicos controlados en personas sanas, las dosis únicas de hasta 800 mg de JANUVIA fueron generalmente bien toleradas. En un estudio, se observaron aumentos mínimos del intervalo QTc, que no se consideraron clínicamente importantes, con la dosis de 800 mg de JANUVIA. No hay experiencia en estudios clínicos con dosis mayores de 800 mg. En estudios multi-dosis de Fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con JANUVIA con dosis de hasta 600 mg diarios por períodos de hasta 10 días y 400 mg por día por períodos de hasta 28 días.

En caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ejemplo, retirar del tracto gastrointestinal el material no absorbido, aplicar monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) y establecer tratamiento de apoyo si fuera necesario.

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, se eliminó aproximadamente 13.5% de la dosis 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.

XIII. PRESENTACIÓN

JANUVIA 50 mg y 100 mg: Caja x 14 Comprimidos Recubiertos.

JANUVIA 50 mg y 100 mg: Caja x 28 Comprimidos Recubiertos.

JANUVIA 50 mg y 100 mg: Caja x 10 Comprimidos Recubiertos.

JANUVIA 50 mg y 100 mg: Caja x 30 Comprimidos Recubiertos.

No todas las presentaciones se pueden estar comercializando.