

Material exclusivo para cuerpo Médico

Continuar

JANUVIA®(Sitagliptina fosfato) **Tabletas recubiertas**

I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUVIA® (Sitagliptina fosfato) es un potente inhibidor altamente selectivo de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, activo por vía oral. 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, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP incrementan la síntesis de insulina y su liberación desde las células beta pancreáticas. El GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, conllevando a la reducción de producción hepática de glucosa. Este mecanismo no es el mismo mecanismo observado con las sulfonilureas; las sulfonilureas causan liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo cual puede conllevar a la hipoglicemia inducida por sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 a concentraciones terapéuticas. La sitagliptina difiere en estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas, o las meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma del peroxisoma activado por proliferador (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de la amilina.

II. INDICACIONES

Monoterapia

JANUVIA® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Terapia combinada con Metformina

JANUVIA® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina como terapia inicial o cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia Combinada con Sulfonilurea

JANUVIA® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con una sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con un agonista de PPAR γ

JANUVIA® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de PPAR γ (por ejemplo, la tiazolidinediona) como terapia inicial o cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia Combinada con Metformina y una Sulfonilurea

JANUVIA® está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y una sulfonilurea cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia Combinada con Metformina y un agonista de PPAR γ

JANUVIA® está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con Metformina y un agonista PPAR γ (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia Combinada con Insulina

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

III DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION

Posología

La dosis es de 100 mg de JANUVIA® una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y JANUVIA® debe administrarse de forma concomitante.

Cuando JANUVIA® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

Si se omite una dosis de JANUVIA®, debe tomarse tan pronto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de JANUVIA® en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min), la dosis de JANUVIA® es 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de JANUVIA® es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de la diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA® y posteriormente

de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado JANUVIA® en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda tener precaución.

Sin embargo, dado que JANUVIA® se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de Sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de JANUVIA® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUVIA® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de sus componentes, pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, menores de 18 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis. (Ver **PRECAUCIONES**, Reacciones de Hipersensibilidad y **EFFECTOS COLATERALES**, Experiencias Postmercadeo).

V. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver **EFFECTOS COLATERALES**). Se requiere una supervisión cuidadosa de los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, JANUVIA® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con daño renal: JANUVIA® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de JANUVIA® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFGe <45mL/min/1,73m², así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal. (Ver **DOSIFICACION Y ADMINISTRACION**, Pacientes con insuficiencia renal).

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de JANUVIA® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes que no se conoce que causen hipoglicemia (por ejemplo, metformina o un agonista de PPARγ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con JANUVIA® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes

antihiperlicemiantes, un incremento en la incidencia de hipoglicemia se observó cuando JANUVIA® fue usado en combinación con una sulfonilurea o con insulina (Ver **EFFECTOS COLATERALES**). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad 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 con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con JANUVIA®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUVIA®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes. (Ver **CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS COLATERALES**, Experiencias Post-mercado).

Penfigoide ampuloso: Se han reportado casos postmercado de penfigoide ampuloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben JANUVIA®. Si se sospecha penfigoide ampuloso, JANUVIA® deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión 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 más, respectivamente, que la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). En las ratas, aumentó ligeramente la incidencia de malformaciones costales en los fetos (costillas ausentes hipoplásicas u onduladas) con la dosificación oral de 1000mg/kg/día (aproximadamente 100 veces mayor que la exposición en seres humanos, basándose en la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg diarios). 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 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 antihiperlicémicos orales, JANUVIA® no está recomendado para uso durante el embarazo.

VII. MADRES LACTANTES

La sitagliptina es secretada con la leche de las ratas lactantes. No se sabe si la sitagliptina también es secretada con la leche humana. Por lo tanto, JANUVIA® no se debe usar en mujeres que están amamantando.

VIII. USO PEDIATRICO

No se han establecido la seguridad y la efectividad de JANUVIA® en pacientes menores de 18 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 de menor edad (< 65 años). No es necesario hacer ajuste de la dosificación basado en la edad. El daño renal es más frecuente en los pacientes de edad avanzada; como en otros pacientes, puede ser necesario ajustar la dosificación si existe daño renal significativo (ver DOSIFICACION Y ADMINISTRACION, Pacientes con insuficiencia renal.)

X. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

JANUVIA® tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia.

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

En los estudios sobre interacciones farmacológicas, sitagliptina no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según estos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8 o 2C9. Basándose en los datos in vitro, no se espera que la sitagliptina inhiba CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6, ni que induzca la CYP3A4.

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

Los análisis de farmacocinética poblacional han sido conducidos en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos ensayados fueron aquellos que son comúnmente administrados a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo: hipolipemiantes (estatinas, fibratos, ezetimiba), anti-agregantes plaquetarios (clopidogrel), antihipertensivos (inhibidores ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y AINES (naproxeno, diclofenaco, celecoxib), antidepresivos (bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (sildenafil).

Cuando se co-administró sitagliptina y digoxina, aumentó ligeramente el área bajo la curva (ABC, 11%) y la concentración máxima media del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) de la digoxina. No se considera que esos aumentos sean clínicamente significativos. Se debe vigilar apropiadamente a los pacientes que estén recibiendo digoxina. No se recomienda hacer ningún ajuste de la dosificación de la digoxina ni de JANUVIA®.

El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina aumentaron aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, al coadministrar dosis orales únicas de 100 mg de JANUVIA® y de 600 mg de ciclosporina, que es un potente inhibidor de la glucoproteína-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 dosificación de JANUVIA® cuando se coadministra con ciclosporina o con otros inhibidores de la glucoproteína-P (p.ej., ketoconazol).

XII. EFECTOS COLATERALES

Las reacciones adversas son clasificadas por sistemas y frecuencia en la siguiente tabla, teniendo en cuenta lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
hipoglicemia [†]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos [*]	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda ^{*,†,‡}	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrotizante ^{*,†}	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
prurito [*]	Poco frecuente
angioedema ^{*,†}	Frecuencia no conocida
erupción cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
urticaria ^{*,†}	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea ^{*,†}	Frecuencia no conocida
enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson ^{*,†}	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso [*]	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
artralgia [*]	Frecuencia no conocida
mialgia [*]	Frecuencia no conocida

dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
artropatía*	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
función renal alterada*	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia poscomercialización.

†Ver Advertencias y Precauciones.

‡ Ver a continuación el Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

JANUVIA® fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos controlados tanto en la monoterapia y en tratamiento combinado, con discontinuación del tratamiento debido a experiencias adversas clínicas similares al placebo. En cuatro estudios clínicos controlados con placebo, dos de monoterapia (uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas) y otros dos de terapia combinada con metformina o pioglitazona (ambos con 24 semanas de duración), 1082 pacientes fueron tratados con 100 mg diarios de JANUVIA® y 778 recibieron placebo. (Dos de esos estudios incluyeron también 456 pacientes tratados con 200 mg diarios de JANUVIA®, el doble de 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 de 200 mg diarios fue similar al de la dosis 100 mg diarios.

En un análisis de pool pre-especificado de estos estudios, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglicemia fue similar en los pacientes tratados con JANUVIA® 100 mg y en los que recibieron placebo (1.2% vs 0.9%). Las incidencias de determinadas experiencias adversas gastrointestinales en pacientes tratados con JANUVIA® y con el placebo, fueron: dolor abdominal (2.3% JANUVIA®; y 2.1 % con placebo), náusea (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; una medida concurrente de la glucosa no fue requerida.

Adición de una 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 reportada relacionada con el medicamento 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%).

Adición de una 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 en el punto de tiempo primario en la semana 18 en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con JANUVIA® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (JANUVIA® 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%,1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con JANUVIA® y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%,0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (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%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con sitagliptina 100 mg en combinación con metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como sitagliptina 50mg/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 comúnmente 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%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de 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® y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (JANUVIA® con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia de hipoglicemia (síntomática) fue 0.4% en pacientes a los que se les administró JANUVIA® en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de JANUVIA® 100 mg en combinación con una 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 comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (JANUVIA®, 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA® como terapia adicional mientras se sometían a la intensificación de insulina (con o sin metformina), no se informaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento que ocurrieron con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes tratados con JANUVIA® 100 mg y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo.

Pancreatitis: En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS a continuación (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Pancreatitis).

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con JANUVIA®.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS: El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con JANUVIA® 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –TFGe– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron JANUVIA® fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La

evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con JANUVIA® y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con JANUVIA® y el 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 general.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 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 en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con JANUVIA® y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con JANUVIA® y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con JANUVIA® y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Postmercadeo:

Reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso postmercadeo de JANUVIA® en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. 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 con la exposición al medicamento.

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

XIIa. HALLAZGOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La incidencia de las experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con JANUVIA® 100 mg comparada con pacientes tratados con placebo. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (aproximadamente 200 cel/ μ L en RCB en comparación con el placebo; promedio inicial, aproximadamente 6.600 cel/ μ L), debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se vio en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Estos cambios en los parámetros de laboratorio no se consideran clínicamente relevantes.

XIII. SOBREDOSIS

Durante los ensayos clínicos controlados en personas sanas, las dosis únicas de hasta 800mg de JANUVIA® fueron generalmente bien toleradas. En un estudio se observaron aumentos mínimos del QTc, que no se consideraron clínicamente relevantes con la dosis de 800 mg de JANUVIA®. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En estudios de Fase I de múltiples dosis, no se observaron reacciones clínicas

adversas relacionadas con dosis de JANUVIA® de hasta 600 mg por día por períodos de hasta 10 días y 400 mg por día por períodos de hasta 28 días.

Si ocurre una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte usuales, como retirar del tracto gastrointestinal el medicamento no absorbido, aplicar monitoreo clínico (incluyendo electrocardiograma) y establecer tratamiento de sostén si es necesario.

La sitagliptina es poco dializable. En los estudios clínicos, se extrajo aproximadamente 13.5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de tres a cuatro horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

XIV. CONDICIÓN DE VENTA

Venta bajo fórmula médica.

XV. CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

XVI. DISPONIBILIDAD

JANUVIA® 25 mg Caja por 28 tabletas recubiertas
Registro Sanitario No. INVIMA 2020M-0007031-R1.

JANUVIA® 50 mg Caja por 28 tabletas recubiertas
Registro Sanitario No. INVIMA 2020M-0007030-R1.

JANUVIA®100 mg Caja por 14 y 28 tabletas recubiertas
Registro Sanitario No. INVIMA 2019M-0006868-R1.

XVII. FECHA DE REVISIÓN DEL DOCUMENTO

Este documento fue revisado por última vez en Agosto de 2020.