

JANUVIA® 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Sitagliptina)

JANUVIA® 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Sitagliptina)

JANUVIA® 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(Sitagliptina)

I. CLASE TERAPÉUTICA

JANUVIA (Sitagliptina) 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 péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP).fosfato 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 las 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 potente inhibidor altamente selectivo de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) y no inhibe las enzimas 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

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

III POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada de JANUVIA es de 100 mg una vez al día en tratamiento combinado con metformina. JANUVIA puede ser administrado con o sin comida.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de la creatinina [CrCl] ≥ 50 mL/min, que corresponde aproximadamente a una concentración sérica de creatinina ≤ 1.7 mg/ dL en los hombres y ≤ 1.5 mg/ dL en las mujeres) no es necesario ningún ajuste de la posología de JANUVIA.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 30 a < 50 mL/min, que corresponde aproximadamente a una concentración sérica de creatinina > 1.7 a ≤ 3.0 mg/dL en los hombres y > 1.5 a < 2.5 mg/dL en las mujeres) la posología de JANUVIA es de 50mg una vez al día.

En los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <30 mL/min, que corresponde aproximadamente a una concentración sérica de creatinina >3.0 mg/dL en los hombres y >2.5 mg/dL en las mujeres) o con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal, la posología de JANUVIA es de 25 mg una vez al día. JANUVIA se puede administrar independientemente de la hora de la diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda realizar una evaluación de la función renal antes de la iniciación del tratamiento con JANUVIA y luego periódicamente.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de sus componentes. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Reacciones de Hipersensibilidad y EFECTOS ADVERSOS, Experiencias Pos mercadeo). Pacientes menores de 18 años, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética.

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

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

Pancreatitis: Se han hecho reportes de pancreatitis aguda incluyendo hemorrágica fatal y no fatal o pancreatitis necrotizante (Ver EFECTOS ADVERSOS), en pacientes que están tomando sitagliptina. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: Dolor abdominal severo, persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de discontinuar la sitagliptina. Si se sospecha pancreatitis, JANUVIA y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: JANUVIA es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de JANUVIA similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal. (Ver DOSIFICACION Y ADMINISTRACION, Pacientes con insuficiencia renal).

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 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 ADVERSOS, Experiencias Post-mercado).

Penfigoide Ampolloso: Después de la comercialización se han notificado casos de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos notificados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor de DPP-4. Notifique a los pacientes que deben informar del desarrollo de ampollas u erosiones mientras reciben JANUVIA. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender JANUVIA y debe considerarse la referencia a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiados.

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 posología 1000 mg/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 antihiper glucémicos orales, JANUVIA no está recomendado para uso durante el embarazo.

VII. LACTANCIA

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. EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudio 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 posología basado en la edad. La insuficiencia renal es más frecuente en los pacientes de edad avanzada; como en otros pacientes, puede ser necesario ajustar la posología si existe insuficiencia renal significativa (ver DOSIFICACION Y ADMINISTRACION, Pacientes con insuficiencia renal.)

X. INTERACCIONES

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 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 farmacocinéticos 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 ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) promedio de la digoxina. No se considera probable que esos aumentos tengan importancia clínica. Se debe vigilar apropiadamente a los pacientes que estén recibiendo digoxina. No se recomienda hacer ningún ajuste de la posología de la digoxina ni de JANUVIA. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina aumentaron aproximadamente 29% y 68% respectivamente, al co-administrar 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 probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina tengan importancia clínica. No se recomienda hacer ningún ajuste de la posología de JANUVIA cuando se co-administra con ciclosporina o con otros inhibidores de la glucoproteína-P (p.ej., ketoconazol).

XI. EFECTOS ADVERSOS

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 controlados con placebo, dos de monoterapia (uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas) y otros dos de 24 semanas de duración de terapia combinada con metformina o pioglitazona, 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 del pool de estos estudios, la incidencia total 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% y 0.6% respectivamente), 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.

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, mas 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.

Pancreatitis: En un pool de análisis de 19 ensayos clínicos doble-ciego que incluyeron datos de 10,246 pacientes aleatorios para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o correspondiendo (activo o el placebo) el control (N=4817), la incidencia no adjudicada de pancreatitis aguda era 0.1 en 100 pacientes en cada grupo (4 pacientes con un acontecimiento en 4708 pacientes para sitagliptina y 4 pacientes con un acontecimiento en 3942 pacientes para el control). Ver también TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular. (Ver Sección PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Pancreatitis*).

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

TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular: El ensayo de evaluación de desenlaces cardiovasculares con sitagliptina [Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)] incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos fueron añadidos a las pautas regionales de atención usual para HbA1c y factores de riesgo CV. La población del estudio consistió en un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia global de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones preespecificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos de infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17,7% de los pacientes tratados con placebo) y de insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar al de la población general.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmada por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad confirmada por adjudicación fue de 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Postmercado:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postmercado 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 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 PRECAUCIONES, *fosfato de sitagliptina*, reacciones de hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica necrotizante fatal y no fatal (Ver *Precauciones y advertencias, Pancreatitis*); empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (que a veces requiere diálisis); penfigoide ampolloso (consultar PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS, *Penfigoide ampolloso*); infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en 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 comparado con pacientes tratados con placebo. A través de los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (aproximadamente 200 cel/microL en RCB en comparación con el placebo; promedio inicial, aproximadamente 6.600 cel/microL), 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 importantes.

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 QTc, que no se consideraron clínicamente importantes, con la dosis de 800 mg de JANUVIA. No hay experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos. En estudio de Fase I de múltiples dosis no hubo reacciones clínicas adversas relacionadas con las dosis observadas con JANUVIA con dosis de hasta 600 mg por día por 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 digestivo 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.

XIII. INFORMACIÓN LOCAL

Januvia 25 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 36.210/14
Januvia 50 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 36.211/14
Januvia 100 mg Comprimidos Recubiertos E.F. 36.212/14



RIF. J-30623432-2