

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, for oral use
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2006

INDICACIONES Y USO

JANUVIA es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. (1)

Limitaciones de Uso:

- JANUVIA no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (1)
- No se ha estudiado JANUVIA en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1, 5.1)

POSOLOGÍA 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 un ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR menor que 45 mL/min/1.73 m². (2.2)

Ajuste de 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 [end stage renal disease, ESRD] sometidos a diálisis)
50 mg una vez al día	25 mg una vez al día

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 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. Si se sospecha de pancreatitis, discontinúe inmediatamente JANUVIA. (5.1)
- Insuficiencia Cardíaca:** Se ha observado insuficiencia cardíaca con otros dos miembros de la clase del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Considere los riesgos y beneficios de JANUVIA en pacientes que tienen factores de riesgo conocidos para insuficiencia cardíaca. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas. (5.2)
- Insuficiencia Renal Aguda:** Se ha reportado posterior a la comercialización y a veces ha requerido diálisis. Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA y de forma periódica a partir de entonces. (5.3)
- Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina:** Hay un mayor riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con insulina o un secretagogo de insulina. Puede ser necesaria una dosis más baja de insulina o secretagogos de insulina. (5.4, 7.1)
- Reacciones de Hipersensibilidad:** 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. Suspenda de inmediato JANUVIA, evalúe otras posibles causas, establezca monitoreo y tratamiento adecuados. (5.5, 6.2)
- Artralgia Discapacitante y Grave:** Se ha reportado en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4. Considérela como una posible causa de dolor articular intenso y discontinúe el fármaco, si corresponde. (5.6)
- Penfigoide Ampoloso:** Se han reportado casos posteriores a la comercialización que requirieron la hospitalización de pacientes que estaban tomando inhibidores de la DPP-4. Diga a los pacientes que reporten la aparición de ampollas o erosiones en la piel. Ante una sospecha de penfigoide ampoloso, discontinúe JANUVIA. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas en ≥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, nasofaringitis 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 LLC al 1-877-888-4231 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 07/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis Recomendadas
- Recomendaciones para el Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pancreatitis
- Insuficiencia Cardíaca
- Insuficiencia Renal Aguda
- Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina
- Reacciones de Hipersensibilidad
- Artralgia Discapacitante y Grave
- Penfigoide Ampoloso

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en Ensayos Clínicos
- Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Secretagogos de Insulina o Insulina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso Pediátrico
- Uso Geriátrico
- Insuficiencia Renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de Acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Monoterapia

14.2 Terapia Combinada

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

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

Limitaciones de Uso

JANUVIA no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

No se ha estudiado JANUVIA 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 POSOLOGÍA 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

Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA y de forma periódica a partir de entonces.

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 de 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 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.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Los comprimidos de 100 mg son de color beige, redondos, recubiertos y tienen el número "277" en una cara.
- Los comprimidos de 50 mg son de color beige claro, redondos, recubiertos y tienen el número "112" en una cara.
- Los comprimidos de 25 mg son de color rosa, redondos, recubiertos y tienen el número "221" en una cara.

4 CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a sitagliptina, 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 control 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 para otros dos miembros de la clase del inhibidor de DPP-4. En estos ensayos, se evaluaron pacientes con diabetes mellitus 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 previos 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 reporten de inmediato dichos síntomas. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, evalúe y controle de acuerdo a los estándares de atención actuales y considere la discontinuación de JANUVIA.

5.3 Insuficiencia Renal Aguda

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 había recetado dosis inadecuadas de sitagliptina. Se observó un retorno a los niveles iniciales de deterioro de la función 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.

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 deterioro de la función renal moderada o grave y en pacientes con ESRD que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal. [*Consulte Posología y Administración (2.2); Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

5.4 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina

Cuando JANUVIA se utilizó en combinación con insulina o secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea), medicamentos que se sabe causan 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 (7.1)*].

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, como 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, se debe discontinuar JANUVIA, evaluar otras causas potenciales del episodio e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes. [*Consulte Reacciones Adversas (6.2)*].

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

5.6 Artralgia Discapacitante 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 discontinuar el medicamento. Un subgrupo de pacientes experimentó una recurrencia de los síntomas al reiniciar el tratamiento con el mismo fármaco o un inhibidor de la DPP-4 diferente. Considere los inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y discontinúe 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 durante el tratamiento con JANUVIA. Ante una sospecha de penfigoide ampolloso, debe discontinuarse

el tratamiento con JANUVIA y considerarse la derivación del paciente a un dermatólogo para que reciba un diagnóstico y el tratamiento adecuado.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otra parte del prospecto:

- Pancreatitis [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Insuficiencia Cardíaca [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Insuficiencia Renal Aguda [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Hipoglucemia con el Uso Concomitante de Insulina y Secretagogos de Insulina [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Reacciones de Hipersensibilidad, [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Artralgia Inhabilitante y Grave [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Penfigoide Ampolloso [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*]

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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos controlados tanto en la monoterapia como en la terapia combinada con metformina, pioglitazona, o rosiglitazona y metformina, 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 glimepirida, con o sin metformina, 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 controlada 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 metformina; uno con pioglitazona; uno con metformina y rosiglitazona; uno con glimepirida (con o sin metformina); y uno con insulina (con o sin metformina). En estos ensayos, los pacientes con un control glucémico inadecuado 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 $\geq 5\%$ 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 Pioglitazona, Metformina + Rosiglitazona, o Glimepirida +/- Metformina: 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*

	Cantidad de Pacientes (%)	
	100 mg de JANUVIA	Placebo
Monoterapia (18 o 24 semanas)		
	N = 443	N = 363
Nasofaringitis	23 (5.2)	12 (3.3)
Combinación con Pioglitazona (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + Pioglitazona	Placebo + Pioglitazona
	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 Metformina + Rosiglitazona (18 semanas)	100 mg de JANUVIA + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
	N = 181	N = 97
Infección de las Vías Respiratorias Superiores	10 (5.5)	5 (5.2)
Nasofaringitis	11 (6.1)	4 (4.1)
Combinación con Glimepirida (+/- Metformina) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + Glimepirida (+/- Metformina)	Placebo + Glimepirida (+/- Metformina)
	N = 222	N = 219
Nasofaringitis	14 (6.3)	10 (4.6)
Dolor de cabeza	13 (5.9)	5 (2.3)

* Población con intención de tratar

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron JANUVIA como terapia combinada adyuvante con metformina, 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 de insulina (con o sin metformina), 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 metformina y rosiglitazona (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%), nasofaringitis (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 metformina y el estudio adyuvante de pioglitazona, la incidencia de reacciones gastrointestinales adversas seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA fueron del siguiente modo: 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 sitagliptina, en combinación con metformina, 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 Sitagliptina y Metformina:
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 Metformina sola, Sitagliptina sola y Placebo)*

	Cantidad de Pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina (JANUVIA) 100 mg por día	Metformina HCl 500 o 1000 mg dos veces al día [†]	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl 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 con intención de tratar.

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

En un estudio de 24 semanas de la terapia inicial con JANUVIA combinada con pioglitazona, 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 pioglitazona sola.

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

En un análisis de los datos agrupados de 19 ensayos clínicos doble ciegos que incluyeron datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el control correspondiente (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0.1 por cada 100 años-paciente en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 años-paciente con sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 años-paciente con el control).

Hipoglucemia

En los estudios anteriores (N = 9), las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición simultánea de glucemia aunque la mayoría de los informes (74%) de hipoglucemia se acompañaron con una medición de glucemia ≤70 mg/dL. Cuando JANUVIA se coadministró con 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 de Glimepirida (con o sin Metformina) o Insulina (con o sin Metformina), Independientemente de la Evaluación de Causalidad del Investigador

Adyuvante a la Glimepirida (+/- Metformina) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + Glimepirida (+/- Metformina)	Placebo + Glimepirida (+/- Metformina)
	N = 222	N = 219
Total (%)	27 (12.2)	4 (1.8)
Tasa (episodios/años-paciente) [†]	0.59	0.24
Graves (%) [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)
Adyuvante a la Insulina (+/- Metformina) (24 semanas)	100 mg de JANUVIA + Insulina (+/- Metformina)	Placebo + Insulina (+/- Metformina)
	N = 322	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 con 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 aquellos 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 metformina y el adyuvante del estudio de pioglitazona, 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 metformina y rosiglitazona, 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 metformina, la incidencia de hipoglucemia fue del 0.6% en pacientes que recibieron placebo, del 0.6% en pacientes que recibieron JANUVIA solo, del 0.8% en pacientes que recibieron metformina sola, y del 1.6% en pacientes que recibieron JANUVIA en combinación con metformina.

En el estudio de JANUVIA como terapia inicial con pioglitazona, 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.

En un estudio adicional controlado con placebo, de 30 semanas, de pacientes con diabetes tipo 2 sin un control satisfactorio con metformina, que compara el mantenimiento de sitagliptina 100 mg en comparación con el retiro de sitagliptina cuando se inicia la terapia de insulina inicial, la tasa de eventos y la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada (sangre, una medición de glucemia ≤ 70 mg/dL) no difirió entre los grupos de sitagliptina y placebo.

Pruebas 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) debido a un aumento de neutrófilos. Este aumento en el recuento de glóbulos blancos (de aproximadamente 200 células/microL 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/microL) 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 o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos, se han identificado reacciones adversas adicionales. Debido a que estas reacciones son reportadas 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.

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, sarpullido, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson; aumentos de enzimas hepáticas; pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis necrosante y hemorrágica mortal y no mortal [*consulte Indicaciones y Uso (1)*]; empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda (que algunas veces requiere diálisis) y nefritis tubulointersticial; artralgia grave y discapacitante; penfigoide ampolloso; estreñimiento; vómitos; cefalea; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito; úlceras en la boca; estomatitis; rabdomiólisis.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Secretagogos de Insulina o Insulina

La coadministración de JANUVIA con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina puede requerir una dosis inferior del secretagogo de insulina o la insulina para reducir el riesgo de sufrir hipoglucemia. [*Consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de 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 sitagliptina 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 (área bajo la curva) [*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 EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado con la Enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, aborto espontáneo, parto prematuro y complicaciones del 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 sitagliptina 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, a partir del AUC. Se observó transferencia placentaria de sitagliptina en ratas y conejas preñadas.

La administración de sitagliptina 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 Riesgos

No existe información sobre la presencia de JANUVIA en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Sitagliptina 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 niño amamantado provocado por JANUVIA o por la afección materna subyacente.

Datos

La sitagliptina se excreta en la leche de las ratas en período de lactancia en proporción leche:plasma de 4:1.

8.4 Uso Pediátrico

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

Se llevaron a cabo tres estudios doble ciego, controlados con placebo, de 20 semanas, cada uno con extensiones de 34 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de la sitagliptina en 410 pacientes

pediátricos de 10 a 17 años de edad con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con o sin terapia con insulina (nivel de HbA1c 6.5-10% para pacientes que no reciben insulina, nivel de HbA1c 7-10% para pacientes que reciben insulina). Al ingresar al estudio, los pacientes en el estudio 1 no fueron tratados con agentes antihiper glucémicos orales; los pacientes en los estudios 2 y 3 estaban recibiendo terapia con metformina máxima tolerada. El criterio de valoración de eficacia primario fue el cambio desde el inicio en el nivel de HbA1c después de 20 semanas de terapia. Los análisis de eficacia primaria previamente especificados incluyeron los datos del estudio 1 y los datos agrupados de los estudios de 2 y 3, independientemente del rescate glucémico o de la discontinuación del tratamiento.

En ambos análisis de eficacia, el efecto del tratamiento con sitagliptina no fue significativamente diferente del placebo. En el estudio 1, el nivel de HbA1C inicial media fue del 7.5%, y el 12% de los pacientes estaban recibiendo terapia con insulina. En la semana 20, el cambio con respecto al inicio en el nivel de HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 95) fue de 0.06% en comparación a 0.23% en los pacientes tratados con placebo (N = 95), una diferencia de -0.17% (CI del 95%: -0.62, 0.28). En los estudios 2 y 3, el nivel de HbA1C inicial media fue 8.0%, el 15% de los pacientes recibían insulina y el 72% recibían dosis de metformina HCl superiores a 1,500 mg una vez al día. En la semana 20, el cambio con respecto al inicio en el nivel de HbA1c en pacientes tratados con sitagliptina (N = 107) fue de -0.23 % en comparación a 0.09 % en los pacientes tratados con placebo (N = 113), una diferencia de -0.33 % (CI del 95 %: -0.70, 0.05).

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 efectividad 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 de edad avanzada 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 la sitagliptina es excretada principalmente por el riñón, y debido a que la edad puede asociarse con una disminución de la función renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada. [*consulte Posología y Administración (2.2), Advertencias y Precauciones (5.3)*].

8.6 Insuficiencia Renal

La sitagliptina se excreta por los riñones y la exposición a esta aumenta en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan dosis más bajas en pacientes con eGFR por debajo de 45 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada y grave, así como en los pacientes con ESRD que requiere diálisis). [*Consulte Dosificación y Administración (2.2); Farmacología Clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

En el caso de una sobredosis con JANUVIA, comuníquese con el Centro de Toxicología (Poison Control Center).

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo, por ejemplo, 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.

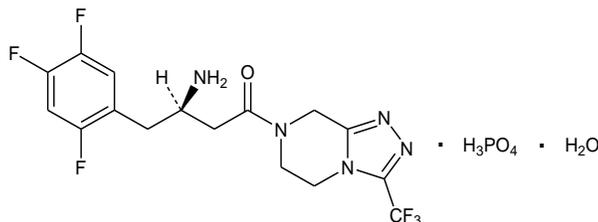
Sitagliptina es moderadamente dializable. En los estudios clínicos, aproximadamente el 13.5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas de duración. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada en la medida que sea clínicamente apropiada. Se desconoce si la sitagliptina 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-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]fosfato de pirazina (1:1) monohidratado.

La fórmula empírica es $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$, y el peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:



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 fosfato de sitagliptina monohidratado, que equivale a 25, 50 o 100 mg, respectivamente, de base libre, y los siguientes ingredientes activos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, fumarato estearil de sodio y galato de propilo. 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

Sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, que se cree que ejerce su acción en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al retrasar la inactivación de las hormonas incretinas. La sitagliptina 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 desactivadas rápidamente 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) 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, la sitagliptina 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 tipo 2, la administración de sitagliptina produjo la inhibición de la actividad enzimática de DPP-4 durante un período de 24 horas. Luego 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 los niveles circulantes de GLP-1 y 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 del péptido C. El aumento de insulina con la disminución de glucagón se asoció a concentraciones más bajas de glucosa en ayunas y a una menor variación de la glucosa luego de una comida o de una carga de glucosa por vía oral.

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

Coadministración de Sitagliptina y Clorhidrato de Metformina

En un estudio de dos días de duración realizado en sujetos sanos, la administración de sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 total y activo en grados similares. La administración concomitante de sitagliptina y metformina tuvo un efecto aditivo en las concentraciones de GLP-1 activo. Sitagliptina, pero no metformina, 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 tipo 2.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, 79 sujetos sanos recibieron una dosis única por vía oral de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (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, ni en ningún otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el cambio medio con placebo en el QTc con respecto al valor inicial se observó a las 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 luego de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron 100 mg de sitagliptina (N = 81) o 200 mg de sitagliptina (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 sitagliptina ha sido caracterizada de forma exhaustiva en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Luego de una dosis única de 100mg por vía oral en voluntarios sanos, la media del AUC de sitagliptina en plasma fue de $8.52\mu\text{M}\cdot\text{h}$, la $C_{\text{máx.}}$ fue de 950nM, y la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) fue de 12.4 horas. El AUC de sitagliptin en el plasma aumentó de manera proporcional a la dosis y aumentó aproximadamente un 14% después de las dosis de 100mg en equilibrio estacionario, 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 tipo 2.

Absorción

Luego de la administración de una dosis de 100 mg por vía oral a sujetos sanos, sitagliptina 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 sitagliptina es de aproximadamente el 87%.

Efecto de los Alimentos

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

Distribución

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

Eliminación

Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin cambios a través de la orina, mientras que el metabolismo es una vía de eliminación menor. La $t_{1/2}$ terminal aparente luego de una dosis de 100 mg de sitagliptina 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]-sitagliptina por vía oral, aproximadamente el 16 % de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles mínimos, que no se espera que contribuyan a la actividad inhibidora de la sitagliptina 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]-sitagliptina 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. La sitagliptina 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 la sitagliptina. No se ha establecido la importancia clínica del hOAT-3 en el transporte de la sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína P (P-gp), la cual también puede mediar la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la P-gp, no redujo la depuración renal de la sitagliptina.

Poblaciones Específicas

Pacientes con Deterioro de la Función 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 sitagliptina, 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 la C_{máx.} de sitagliptina aumentó en aproximadamente 21% y 13%, respectivamente, en comparación con los controles sanos equivalentes tras la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina. 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 poblacional o en un análisis compuesto de los datos farmacocinéticos disponibles, el IMC, el sexo y la raza no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de sitagliptina. 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 sitagliptina, 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.

Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas

Evaluación In Vitro de Interacciones Farmacológicas

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

La sitagliptina no se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es muy baja la propensión de sitagliptina 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 la Sitagliptina sobre Otros Fármacos

En los estudios clínicos, sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, digoxina, warfarina o anticonceptivos orales (etinil estradiol y noretindrona) (Tabla 4), lo que es evidencia *in vivo* de baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de las isoenzimas CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9 y del transportador de cationes orgánicos (OCT).

Tabla 4:
Efecto de Sitagliptina sobre la Exposición Sistémica a los Fármacos Coadministrados

Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Sitagliptina*	Cociente de las Medias Geométricas (cociente con/sin sitagliptina) Sin Efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
Digoxina	0.25 mg [‡] una vez al día durante 10 días	100 mg [‡] una vez al día durante 10 días	Digoxina	1.11 [§]	1.18
Gliburida	1.25 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 6 días	Gliburida	1.09	1.01
Simvastatina	20 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Simvastatina	0.85 [¶]	0.80
			Simvastatina, Ácido	1.12 [¶]	1.06
Rosiglitazona	4 mg	200 mg [‡] una vez al día durante 5 días	Rosiglitazona	0.98	0.99
Warfarina	dosis única de 30 mg el día 5	200 mg [‡] una vez al día durante 11 días	S(-) Warfarina	0.95	0.89
			R(+) Warfarina	0.99	0.89
Etilil estradiol y noretindrona	21 días una vez al día de 35 µg de etinilestradiol con 0.5 mg de noretindrona x 7 días, 0.75 mg x 7 días, 1.0 mg x 7 días	200 mg [‡] una vez al día durante 21 días	Etilil estradiol	0.99	0.97
			Noretindrona	1.03	0.98
Metformina HCl	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	Metformina	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_{0-24h}.

¶ AUC_{0-último}.

AUC_{0-12h}.

Efectos de Otros Fármacos sobre la Sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que sitagliptina no es susceptible a interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos coadministrados (Tabla 5).

Tabla 5:
Efecto de los Fármacos Coadministrados en la Exposición Sistémica a Sitagliptina

Fármaco Coadministrado	Dosis de Fármaco Coadministrado*	Dosis de Sitagliptina*	Cociente de las Medias Geométricas (proporción con/sin fármaco coadministrado) Sin Efecto = 1.00		
				AUC [†]	C _{máx}
Ciclosporina	600 mg una vez al día	100 mg una vez al día	Sitagliptina	1.29	1.68
Metformina HCl	1000 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	50 mg [‡] dos veces al día durante 14 días	Sitagliptina	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_{0-12h}.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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 sitagliptina 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) de 100 mg/día según las comparaciones del AUC. No se observaron tumores hepáticos con dosis de 150 mg/kg, aproximadamente 20 veces superiores a 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 sitagliptina 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. Sitagliptina no fue mutagénica ni clastogénica, con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenia bacteriana de Ames, en una prueba de aberración cromosómica de ovario del hámster chino (Chinese hamster ovary, CHO), 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 mayor que la exposición humana según la MRHD de 100mg/día basada en 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 la exposición humana con la MRHD basada en la comparación del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Participaron aproximadamente 5200 pacientes con diabetes tipo 2 aleatorizados en nueve estudios de eficacia y seguridad clínica, doble ciegos y controlados con placebo realizados para evaluar los efectos de sitagliptina 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 (glipizida) de 52 semanas de duración en 1172 pacientes con diabetes tipo 2 que tenían un control glucémico inadecuado de metformina.

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

14.1 Monoterapia

Un total de 1262 pacientes con diabetes tipo 2 participó 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 de aproximadamente 7 semanas. Los pacientes con un control glucémico inadecuado (nivel de A1C entre 7% y 10%) después del período de reposo farmacológico fueron aleatorizados tras completar un período de preinclusión de 2 semanas, simple 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 (nivel de A1C entre 7% y 10%) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas, simple ciego, controlado 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 metformina, adyuvante de placebo o JANUVIA.

El tratamiento con 100 mg de JANUVIA diarios brindó mejoras significativas en el nivel de 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 el nivel de 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 tipo 2, la reducción media del nivel de A1C con JANUVIA parece relacionarse con el grado de elevación del nivel de 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 el nivel de 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 de 18 y 24 Semanas de JANUVIA Controlados con Placebo en Pacientes con Diabetes Tipo 2*

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

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el 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 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 el nivel de A1C y FPG con JANUVIA en comparación con el placebo fueron generalmente similares a las observadas en otros estudios de monoterapia. [Consulte *Farmacología Clínica* (12.3)].

14.2 Terapia Combinada

Terapia Combinada Adyuvante con Metformin

Un total de 701 pacientes con diabetes tipo 2 participó en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con metformina. Los pacientes que ya recibían HCl de metformina (N=431) a una dosis de, al menos, 1500 mg por día fueron aleatorizados luego de completar un período de preinclusión de 2 semanas con placebo, ciego. Los pacientes que recibían metformina 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 HCl de metformina (en una dosis de al menos 1500 mg por día) en monoterapia. A los pacientes con un control glucémico inadecuado (nivel de 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 tratamiento de rescate con pioglitazona.

En combinación con metformina, JANUVIA brindó mejoras significativas en el nivel de A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo con metformina (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 del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 7:
Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas)
para JANUVIA en Terapia Combinada de Adición con Metformina*

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

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

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

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

Terapia Combinada Inicial con Metformina

Un total de 1091 pacientes con diabetes 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 tenía como objetivo evaluar la eficacia de la sitagliptina como terapia inicial en combinación con metformina. Los pacientes que tomaban un agente antihiper glucémico (N=541) discontinuaron el agente y se sometieron a un período de dieta, ejercicio y reposo farmacológico de hasta 12 semanas de duración. Luego del período de reposo farmacológico, los pacientes con un control glucémico inadecuado (nivel de A1C entre 7.5% y 11%) fueron aleatorizados después de completar un período de preinclusión de 2 semanas, simple ciego, controlado con placebo. Los pacientes que no recibían agentes antihiper glucémicos al ingresar al estudio (N=550) con control glucémico inadecuado (nivel de A1C entre 7.5% y 11%) iniciaron de inmediato el período de preinclusión de 2 semanas simple 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

metformina HCl dos veces al día o 50 mg de sitagliptina dos veces al día en combinación con 500 mg o 1000 mg de metformina dos veces al día. Los pacientes que no alcanzaron las metas específicas de glucemia durante el estudio recibieron terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

La terapia inicial con la combinación de JANUVIA y metformina brindó mejoras significativas en el nivel de A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo, con metformina sola, y con JANUVIA sola (Tabla 8, Figura 1). Las reducciones medias en el nivel de A1C con respecto al valor inicial fueron generalmente mayores para pacientes con valores de A1C más altos en el inicio. Para pacientes que no tomaban un agente antihiper glucémico al ingresar al estudio, las reducciones medias en el nivel de A1C con respecto al valor inicial fueron: 100 mg de JANUVIA una vez al día, -1.1%; 500 mg de HCl de metformina dos veces al día, -1.1%; 1000 mg de HCl de metformina dos veces al día, -1.2%; 50 mg de sitagliptina dos veces al día con 500 mg de HCl de metformina dos veces al día, -1.6%; 50 mg de sitagliptina dos veces al día con 1000 mg de HCl de metformina dos veces al día, -1.9%; y para pacientes que recibían placebo, -0.2%. Por lo general, los efectos en los lípidos fueron neutros. La disminución del peso corporal en los grupos que recibieron sitagliptina en combinación con metformina fue similar a la que tuvieron los grupos que recibieron metformina sola o placebo.

Tabla 8:
Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas)
para Sitagliptina y Metformina, Solas y Combinadas como Tratamiento Inicial*

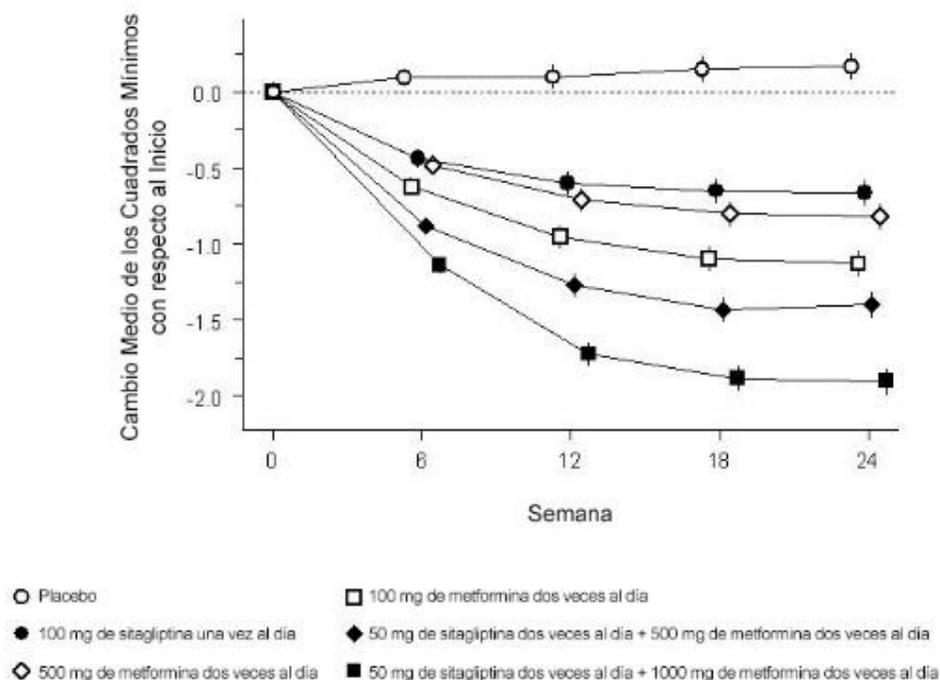
	Placebo	Sitagliptina (JANUVIA) 100 mg por día	Metformina HCl 500 mg dos veces al día	Metformina HCl 1000 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl 500 mg dos veces al día	Sitagliptina 50 mg dos veces al día + Metformina HCl 1000 mg dos veces al día
Nivel de A1C (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 177	N = 183	N = 178
Valor inicial (medio)	8.7	8.9	8.9	8.7	8.8	8.8
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	0.2	-0.7	-0.8	-1.1	-1.4	-1.9
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 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 un nivel de 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 (medio)	196	201	205	197	204	197
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	6	-17	-27	-29	-47	-64
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)		-23 [‡] (-33, -14)	-33 [‡] (-43, -24)	-35 [‡] (-45, -26)	-53 [‡] (-62, -43)	-70 [‡] (-79, -60)
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 138	N = 147	N = 152
Valor inicial (medio)	277	285	293	283	292	287
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	0	-52	-53	-78	-93	-117
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada [†]) (IC de 95 %)		-52 [‡] (-67, -37)	-54 [‡] (-69, -39)	-78 [‡] (-93, -63)	-93 [‡] (-107, -78)	-117 [‡] (-131, -102)

* Población con intención de tratar según la última observación del estudio antes de la terapia de rescate con gliburida (glibenclamida).

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

Figura 1: Cambio Medio con respecto al Valor inicial de A1C (%) durante 24 Semanas con Sitagliptina y Metformina Solos y en Combinación con la Terapia Inicial en Pacientes con Diabetes Tipo 2*



*Población de Todos los Pacientes Tratados: medias de los cuadrados mínimos ajustadas 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 manejo se dejan a discreción del proveedor de cuidados de la salud.

Estudio Controlado con Tratamiento Activo en Comparación con Glipizida en Combinación con Metformina

La eficacia de JANUVIA fue evaluada en un ensayo de no inferioridad de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizida en pacientes con diabetes 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 metformina HCl (dosis de ≥ 1500 mg por día) que incluyó un reposo farmacológico de medicamentos que no fueran metformina, si correspondía. Luego del período de preinclusión, quienes tenían control glucémico inadecuado (nivel de 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 glipizida durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizida 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 glipizida debía mantenerse constante, salvo por alguna reducción para prevenir la hipoglucemia. La dosis media de glipizida después del período de ajuste de la dosis fue de 10 mg.

Luego de 52 semanas, JANUVIA y glipizida tuvieron reducciones medias similares respecto al valor inicial de A1C en el análisis de intención de tratar (Tabla 9). Estos resultados concordaron con los análisis según el protocolo (Figura 2). Una conclusión a favor de la no inferioridad de JANUVIA con respecto a la glipizida puede limitarse a pacientes con un nivel de A1C inicial comparable a la de los que se incluyeron en el estudio (más del 70% de los pacientes tuvieron un nivel de A1C inicial $< 8\%$, y más del 90% tuvieron un nivel de A1C $< 9\%$).

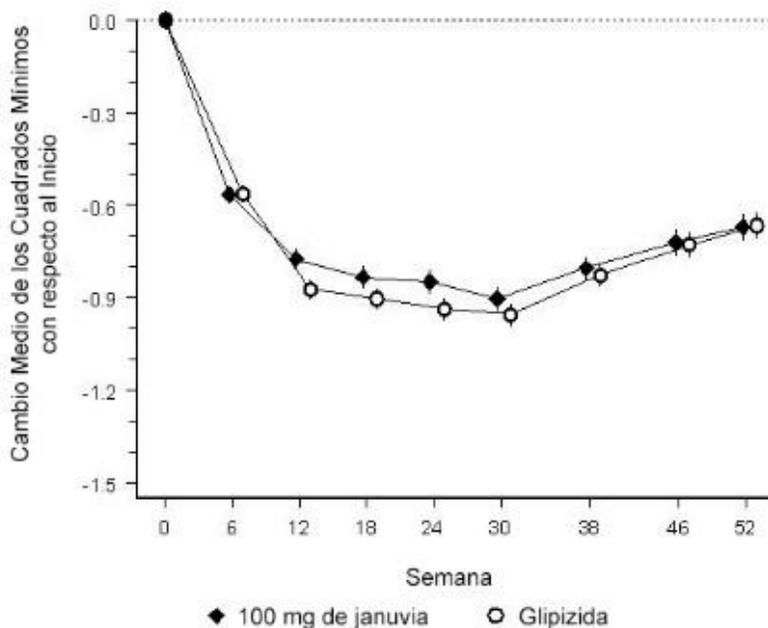
Tabla 9:
Parámetros Glucémicos en un Estudio de 52 Semanas que Comparó
JANUVIA con Glipizida como Terapia de Adición en Pacientes
Controlados Inadecuadamente con Metformina
(Población con Intención de Tratar)*

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

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

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

Figura 2: Cambio Medio desde el Inicio para el Nivel de A1C (%) durante 52 Semanas en un Estudio que Compara JANUVIA con Glipizida como Terapia de Adición en Pacientes en Quienes la Metformina Sola es Inefectiva (Población Según el Protocolo)*



* La población según el protocolo (media del nivel inicial de A1C de 7.5%) incluyó pacientes sin violaciones importantes al protocolo 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 glipizida (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 glipizida (-1.5 kg en comparación con +1.1 kg).

Terapia Combinada Adyuvante con Pioglitazona

Un total de 353 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en

combinación con pioglitazona. Los pacientes 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) en terapia combinada (N = 106) o que no recibían ningún agente antihiper glucémico (sin terapia durante al menos 8 semanas, N = 34) se cambiaron a la monoterapia con pioglitazona (con una dosis de 30 a 45 mg por día), y completaron un período de preinclusión de aproximadamente 12 semanas de duración. Luego del período de preinclusión en la monoterapia con pioglitazona, los pacientes con control glucémico inadecuado (nivel de 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 metformina de rescate. Los criterios de valoración glucémicos que se midieron fueron el nivel de A1C y la glucosa en ayunas.

En combinación con pioglitazona, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en el nivel de A1C y FPG en comparación con el placebo combinado con pioglitazona (Tabla 10). La terapia de rescate se utilizó en el 7% de los pacientes tratados con 100 mg de JANUVIA y 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 Pioglitazona*

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

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

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

Terapia Inicial Combinada con Pioglitazona

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

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

Tabla 11:
Parámetros Glucémicos en la Visita Final (Estudio de 24 Semanas)
para JANUVIA en Combinación con Pioglitazona como Terapia Inicial*

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

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

[†] Medias de los cuadrados mínimos ajustadas según el valor inicial.

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

Terapia Combinada Adyuvante con Metformina y Rosiglitazona

Un total de 278 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 54 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con metformina y rosiglitazona. Los pacientes en terapia doble con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona, o con ≥ 1500 mg/día de metformina HCl y ≥ 30 mg/día de pioglitazona (cambiados a ≥ 4 mg/día de rosiglitazona) 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 metformina HCl y ≥ 4 mg/día de rosiglitazona en un período de preinclusión con estabilización/ajuste de la dosis, de 20 semanas de duración. Luego del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (nivel de A1C de 7.5% a 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 glipizida (u otra sulfonilurea) de rescate. El punto cronológico principal para la evaluación de los parámetros glucémicos fue la semana 18.

En combinación con metformina y rosiglitazona, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en el nivel de A1C, FPG y PPG de 2 horas en comparación con el placebo combinado con metformina y rosiglitazona (Tabla 12) en la Semana 18. En la Semana 54, la reducción media en el nivel de 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 con 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 Metformina y
Rosiglitazona*

	100 mg de JANUVIA + Metformina + Rosiglitazona	Placebo + Metformina + Rosiglitazona
Nivel de A1C (%)	N = 176	N = 93
Valor inicial (medio)	8.8	8.7
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-1.0	-0.4
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (CI del 95 %)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	
Pacientes (%) que alcanzaron un nivel de A1C <7%	39 (22%)	9 (10%)
FPG (mg/dl)	N = 179	N = 94
Valor inicial (medio)	181	182
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-30	-11
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (CI del 95 %)	-18 [‡] (-26, -10)	
PPG en 2 horas (mg/dl)	N = 152	N = 80
Valor inicial (medio)	256	248
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada [†])	-59	-21
Diferencia con respecto al placebo + rosiglitazona + metformina (media ajustada [†]) (CI del 95 %)	-39 [‡] (-51, -26)	

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo + metformina + rosiglitazona.

Terapia Combinada Adyuvante con Glimepirida, con o sin Metformina

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA en combinación con glimepirida, con o sin metformina. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento de preinclusión con glimepirida (≥4 mg por día) sola, o con glimepirida en combinación con metformina HCl (≥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 (nivel de A1C de 7.5% a 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 tratamiento de rescate con pioglitazona.

En combinación con glimepirida, con o sin metformina, JANUVIA proporcionó mejoras significativas en el nivel de A1C y FPG en comparación con el placebo (Tabla 13). En toda la población del estudio (pacientes que recibían JANUVIA en combinación con glimepirida y pacientes que recibían JANUVIA en combinación con glimepirida y metformina), se observó una reducción media respecto al valor inicial en relación con el placebo, de -0.7 % en el nivel de A1C y de -20 mg/dl en el nivel de 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 Glimepirida, con o sin Metformina*

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

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

[†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por estado de la terapia antihiper glucémica anterior y por valor inicial.

[‡] p <0.001 en comparación con el placebo.

[§] p <0.01 en comparación con el placebo.

Terapia Combinada Adyuvante con Insulina (con o sin Metformin)

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, diseñado para evaluar la eficacia de JANUVIA como adyuvante en la terapia de insulina (con o sin metformina). 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 simple ciego, de 2 semanas de duración, con insulina premezclada, de acción prolongada o de acción intermedia, con o sin metformina HCl (≥1500 mg por día). Los pacientes que utilizaban insulinas de acción breve fueron excluidos, a menos que dicha insulina se administrara como parte de una insulina premezclada. Luego del período de preinclusión, los pacientes con control glucémico inadecuado (nivel de A1C de 7.5% a 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. Los pacientes que no alcanzaron metas específicas de glucemia durante el período de tratamiento doble ciego debían aumentar la dosis de insulina de base como terapia de rescate.

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 de cero para ambos grupos al final del estudio. En combinación con insulina (con o sin metformina), JANUVIA proporcionó mejoras significativas en el nivel de 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 en Terapia Combinada de Adición con Insulina*

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

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

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

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

[§] $p < 0.001$ en comparación con el placebo.

Mantenimiento con JANUVIA Durante el Inicio y Ajuste de la Dosis de Insulina Glargina

Un total de 746 pacientes con diabetes tipo 2 (nivel de HbA1C inicial medio de 8.8%; duración de la enfermedad, 10.8 años) participaron en un estudio de 30 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de continuar con JANUVIA durante el inicio y el aumento de la dosis de insulina glargina. Se inscribieron en el estudio pacientes que estaban recibiendo una dosis estable de metformina HCl (≥ 1500 mg/día) en combinación con un inhibidor de la DPP-4 o una sulfonilurea, pero con control glucémico inadecuado (nivel de A1C 7.5% a 11%). Aquellos que recibían metformina y JANUVIA (100 mg/día) ingresaron directamente en el período de tratamiento doble ciego; aquellos en tratamiento con otro inhibidor de la DPP-4 o con una sulfonilurea ingresaron en un período de preinclusión de 4-8 semanas, en el cual se mantuvieron con metformina y cambiaron a JANUVIA (100mg); se discontinuaron otros inhibidores de la DPP-4 y sulfonilureas. En la aleatorización, los pacientes fueron aleatorizados para continuar con JANUVIA o para discontinuar la administración de JANUVIA y cambiar a un placebo equivalente. El día de la aleatorización, la insulina glargina se inició con una dosis de 10 unidades por vía subcutánea a la noche. Los pacientes recibieron instrucciones de aumentar la dosis de insulina de la noche con base en las mediciones de la glucosa en sangre en ayunas para alcanzar un objetivo de 72-100 mg/dL.

En 30 semanas, la media de reducción del nivel de A1C fue mayor en el grupo de sitagliptina que en el grupo de placebo (Tabla 15). Al final del ensayo, el 27.3% de los pacientes del grupo de sitagliptina y el 27.3% de los del grupo de placebo tuvieron valores de glucosa plasmática en ayunas (FPG) en el intervalo deseado; no hubo diferencias significativas en dosis de insulina entre los grupos.

Tabla 15:
Cambio desde el Inicio en el Nivel de A1C y FPG en la Semana 30 en el Mantenimiento con JANUVIA
Durante el Inicio y el Ajuste de Dosis del Estudio de Insulina Glargina

	+ Sitagliptina 100 mg + Metformina + Insulina Glargina	Placebo + Metformina + Insulina Glargina
Nivel de A1C (%)	N = 373[†]	N = 370[†]
Valor inicial (promedio)	8.8	8.8
Semana 30 (media)	6.9	7.3
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada)	-1.9	-1.4
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada) (CI de 95%)	-0.4 (-0.6, -0.3) [‡]	
Pacientes (%) con nivel de A1C <7%	202 (54.2%)	131 (35.4%)
FPG (mg/dl)	N = 373[†]	N = 370[†]
Valor inicial (promedio)	199	201
Semana 30 (media)	118	123
Cambio con respecto al valor inicial (media ajustada)	-81	-76

* Análisis de Covarianza que incluye todos los datos posteriores al inicio, independientemente de la terapia de rescate o la discontinuación del tratamiento. Las estimaciones del modelo se calcularon utilizando imputación múltiple para modelar el reposo farmacológico del efecto del tratamiento utilizando los datos del placebo para todos los sujetos a quienes les falten datos de la semana 30.

[†] N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

[‡] p<0.001 en comparación con el placebo.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos se suministran de la siguiente manera:

Contenido	Descripción	Presentación	NDC
Sitagliptina 25 mg	comprimidos de color rosa, redondos, recubiertos y con el número "221" en una cara	Fascos de dosis individuales de 30 Fascos de dosis individuales de 90 Paquete blíster de dosis individuales de 100	NDC 0006-0221-31 NDC 0006-0221-54 NDC 0006-0221-28
Sitagliptina 50 mg	comprimidos de color beige claro, redondos, recubiertos y con el número "112" en una cara	Fascos de dosis individuales de 30 Fascos de dosis individuales de 90 paquete blíster de dosis individuales de 100	NDC 0006-0112-31 NDC 0006-0112-54 NDC 0006-0112-28
Sitagliptina 100 mg	comprimidos de color beige, redondos, recubiertos y con el número "277" en una cara	Fascos de dosis individuales de 30 Fascos de dosis individuales de 90 paquete blíster con calendario de dosis individuales de 30 paquete blíster con calendario de dosis individuales de 30 paquete blíster de dosis individuales de 100 frascos de 1000.	NDC 0006-0277-31 NDC 0006-0277-54 NDC 0006-0277-02 NDC 0006-0277-33 NDC 0006-0277-28 NDC 0006-0277-82

Almacenamiento

Almacenar a una temperatura de entre 20°C y 25°C (entre 68°F y 77°F); la temperatura puede oscilar entre 15°C y 30°C (entre 59°F y 86 °°F). [Consulte la Definición de Temperatura Ambiente Controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP)].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Pancreatitis

Informe a los pacientes que, durante el uso de JANUVIA posterior a la comercialización, se han informado casos de pancreatitis aguda. Informe 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. Pídale a los pacientes que discontinúen 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)*].

Insuficiencia Cardíaca

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con JANUVIA, pregunte a los pacientes sobre antecedentes de insuficiencia cardíaca u otros factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca que incluyen disfunción renal moderada a grave. Indique a los pacientes que deben comunicarse con su proveedor de atención médica tan pronto como sea posible si experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca, como falta de aliento cada vez mayor, aumento rápido de peso o hinchazón de los pies [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Hipoglucemia

Informe a los pacientes que la incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se agrega JANUVIA a una sulfonilurea o insulina. Explique a los pacientes que reciben JANUVIA en combinación con estos medicamentos los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, y las afecciones que predisponen su desarrollo [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Reacciones de Hipersensibilidad

Informe 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 erupción, 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 [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Artralgia Discapacitante y Grave

Informe a los pacientes que puede producirse un dolor articular discapacitante 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)*].

Penfigoide Ampoloso

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

Distribuido por: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, EE. UU.

Para obtener información de patentes: www.msd.com/research/patent

Copyright © 2006-2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU., y sus filiales.
Todos los derechos reservados.

uspi-mk0431-t-2307r029
US-DIA-02733