

**JANUVIA™**  
**(fosfato de sitagliptina), MSD**

**Informações ao Paciente**

**O que é JANUVIA™ (fosfato de sitagliptina), MSD?**

**Formas Farmacêuticas e Apresentações**

JANUVIA™ é apresentado em comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg acondicionados em caixas com 28 comprimidos e em comprimidos revestidos de 100 mg acondicionados em caixas com 14 e 28 comprimidos.

**Uso Oral**

**Uso Adulto**

**Ingrediente ativo**

Cada comprimido revestido de JANUVIA™ contém 32,13 mg, 64,25 mg e 128,5 mg de fosfato de sitagliptina, equivalente a 25 mg, 50 mg e 100 mg, respectivamente, de base livre.

**Ingredientes inativos**

Cada comprimido revestido de JANUVIA™ contém: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e estearil fumarato de sódio. Além disso, o revestimento contém os seguintes ingredientes inativos: álcool polivinílico, polietilenoglicol (macrogol), talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

**Como este medicamento funciona?**

JANUVIA™ pertence a uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) que reduz os níveis de açúcar no sangue em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. O diabetes tipo 2 também é denominado diabetes não-insulino-dependente.

- JANUVIA™ ajuda a melhorar os níveis de insulina após uma refeição.
- JANUVIA™ diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.
- JANUVIA™ age quando os níveis de açúcar no sangue estão altos, especialmente após uma refeição; JANUVIA™ também reduz os níveis de açúcar no sangue entre as refeições.
- é improvável que JANUVIA™ cause níveis muito baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) porque ele não age quando os níveis de açúcar no sangue já estão baixos.

**Por que este medicamento foi indicado?**

Seu médico prescreveu JANUVIA™ para ajudar a reduzir os seus níveis de açúcar no sangue, que estão aumentados por causa do seu diabetes tipo 2. JANUVIA™ pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com alguns outros medicamentos que diminuem os níveis de açúcar no sangue e deverá ser associado a dieta e a um programa de exercícios que seu médico lhe recomendará.

### **O que é diabetes tipo 2?**

Diabetes tipo 2 é uma situação na qual seu organismo não produz insulina em quantidades suficientes, e a insulina produzida não age tão bem como deveria. Seu organismo também pode produzir muito açúcar. Quando isto ocorre, o açúcar (glicose) aumenta no sangue e pode causar sérios problemas de saúde.

O principal objetivo do tratamento do diabetes é trazer os níveis de açúcar no sangue para um nível normal. A redução e o controle dos níveis de açúcar no sangue podem ajudar a prevenir ou retardar as complicações do diabetes, como doença cardíaca, doença renal, perda da visão e amputação de membros.

Como já foi mencionado, níveis altos de açúcar no sangue podem ser reduzidos por meio de dieta e exercícios e com o uso de alguns medicamentos.

### **Quando não devo usar este medicamento?**

#### **Contra-indicação**

Você não deve tomar JANUVIA™ se:

- for alérgico a qualquer um dos seus ingredientes (veja **O que é JANUVIA™ (fosfato de sitagliptina), MSD?**).

#### **Advertências**

##### **Uso na gravidez e na amamentação**

Mulheres grávidas ou que pretendem engravidar devem consultar seus médicos antes de tomar JANUVIA™.

O uso de JANUVIA™ não é recomendado durante a gravidez.

Ainda não se sabe se JANUVIA™ passa para o leite materno; por isso, você não deve usar JANUVIA™ se estiver amamentando ou se planeja amamentar.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.**

##### **Uso pediátrico**

JANUVIA™ não foi estudado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

##### **Uso em idosos**

Nos estudos, JANUVIA™ demonstrou boa ação e foi bem tolerado por pacientes adultos mais idosos; por isso, não é necessário ajuste de dose com base na idade.

### **O que devo dizer para meu médico antes de tomar JANUVIA™?**

#### **Precauções**

Informe seu médico se você apresenta ou já apresentou:

- diabetes tipo 1;
- cetoacidose diabética (níveis elevados de cetonas no sangue ou na urina);
- problemas renais ou outros problemas clínicos;
- qualquer tipo de alergia.

## **Posso dirigir veículos ou operar máquinas enquanto estiver tomando JANUVIA™?**

Não existem informações sugestivas de que JANUVIA™ afete sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **Posso tomar JANUVIA™ com outros medicamentos?**

### **Interações medicamentosas**

JANUVIA™ pode ser tomado com a maioria dos medicamentos. Informe seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando, inclusive aqueles obtidos com receita médica, de venda livre e suplementos fitoterápicos (medicamentos feitos a partir de vegetais).

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias. Entretanto, JANUVIA™ não foi estudado em crianças com menos de 18 anos de idade (veja Uso pediátrico).**

## **Como devo tomar JANUVIA™?**

### **Aspecto físico**

- 25 mg – comprimido revestido, rosa, circular, com a inscrição “221” de um lado e plano do outro;
- 50 mg – comprimido revestido, bege claro, circular, com a inscrição “112” de um lado e plano do outro;
- 100 mg – comprimido revestido, bege, circular, com a inscrição “277” de um lado e plano do outro;

### **Características organolépticas**

Veja **Aspecto físico**.

### **Dosagem**

Tome JANUVIA™ exatamente como seu médico prescreveu. A dose recomendada deve ser tomada da seguinte maneira:

- 1 comprimido de 100 mg;
- uma vez ao dia;
- por via oral, com ou sem alimentos.

Seu médico poderá lhe receitar uma dose mais baixa, caso você apresente problemas renais.

### **Como usar**

Seu médico poderá lhe prescrever JANUVIA™ associado a alguns outros medicamentos que reduzem os níveis de açúcar no sangue.

A dieta e a prática de exercícios podem ajudar o seu organismo a utilizar melhor o açúcar existente no sangue. É importante que você mantenha a dieta recomendada pelo seu médico, os exercícios e o programa de perda de peso enquanto estiver tomando JANUVIA™.

Continue a tomar JANUVIA™ pelo tempo prescrito pelo seu médico. Assim, você continuará a controlar os níveis de açúcar no sangue.

### **O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose?**

Se esquecer uma dose, tome-a assim que lembrar. Caso não se lembre até o horário da próxima dose, pule a dose esquecida e continue tomando a dose usual. Não tome uma dose em dobro de JANUVIA™.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

### **Quais efeitos adversos este medicamento pode causar?**

#### **Reações**

Assim como todos os medicamentos vendidos com receita médica, JANUVIA™ pode causar efeitos adversos. Nos estudos, os efeitos adversos foram, em geral, leves e não obrigaram os pacientes a parar de tomar JANUVIA™. Os efeitos adversos relatados por pacientes que estavam tomando JANUVIA™ foram semelhantes aos relatados pelos pacientes que estavam tomando um comprimido que não continha nenhum medicamento (um placebo).

Informe seu médico se apresentar qualquer efeito adverso incomum ou se algum efeito adverso conhecido não desaparecer ou piorar.

#### **Como saber mais sobre JANUVIA™ e diabetes?**

O seu médico poderá lhe dar informações mais detalhadas.

**Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe seu médico.**

### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você tomar mais do que a dose prescrita de JANUVIA™, entre em contato com seu médico imediatamente.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

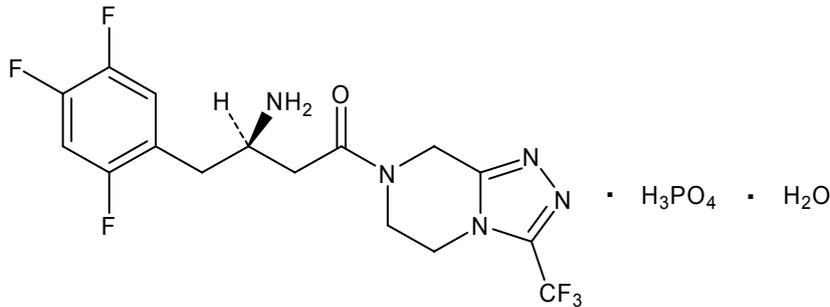
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## Informações ao Profissional de Saúde

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os comprimidos de JANUVIA™ contêm sitagliptina, um inibidor potente e seletivo ativo por via oral da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), descrito quimicamente como: fosfato de 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorfenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluormetil)-1,2,4-triazol[4,3-*a*] pirazina (1:1) monoidratado.

A fórmula empírica é  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  e o peso molecular é 523,32. A fórmula estrutural é:



A sitagliptina é um pó cristalino, não higroscópico, branco a esbranquiçado. O composto é solúvel em água e N,N-dimetilformamida, discretamente solúvel em metanol, muito pouco solúvel em etanol, acetona e acetonitrila e insolúvel em isopropanol e acetato de isopropila.

### Mecanismo de Ação

JANUVIA™ pertence a uma classe de agentes hipoglicemiantes orais denominada inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), que melhoram o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 por meio do aumento dos níveis de hormônios incretina ativos. Os hormônios incretina, inclusive o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), são liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina das células pancreáticas beta por meio de vias sinalizadoras intracelulares que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores da DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a responsividade das células beta à glicose e estimular a biossíntese e a liberação de insulina. Com níveis de insulina mais altos, a captação tecidual de glicose é aumentada. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon pelas células pancreáticas alfa. A redução das concentrações de glucagon, associada a níveis mais altos de insulina, resulta em redução da produção hepática de glicose e conseqüente redução da glicemia. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão baixas, não são observadas estimulação da liberação de insulina e supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. O GLP-1 e o GIP não impedem a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente os hormônios incretina para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise dos hormônios incretina pelo DPP-4, aumentando conseqüentemente as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e GIP. Ao aumentar os níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a liberação de insulina e diminui os níveis de glucagon de forma dependente da glicose. Em pacientes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, essas alterações nos níveis de insulina e de glucagon resultam em níveis mais baixos de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e concentrações mais baixas da glicemia de jejum e pós-prandial. Embora a sitagliptina seja um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4, ela não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada a toxicidade nos modelos animais pré-clínicos e a alteração da função imunológica *in vitro*.

## **Farmacocinética**

A farmacocinética da sitagliptina foi amplamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes tipo 2. Após a administração de uma dose de 100 mg por via oral a voluntários saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas ( $T_{máx}$  mediano) ocorreram 1 a 4 horas após a dose. A área sob a curva (AUC) plasmática da sitagliptina aumentou de forma proporcional à dose. Após uma dose única de 100 mg por via oral a voluntários saudáveis, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 mcgM•h, a concentração máxima ( $C_{máx}$ ) foi de 950 nM e a meia-vida terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) foi de 12,4 horas. No estado de equilíbrio, a AUC plasmática da sitagliptina aumentou aproximadamente 14% após doses de 100 mg em comparação com a primeira dose. Os coeficientes de variação intra-individuais e interindividuais para a AUC da sitagliptina foram pequenos (5,8% e 15,1%). A farmacocinética da sitagliptina foi, em geral, semelhante em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes tipo 2.

## **Absorção**

A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87%. Uma vez que a co-administração de uma refeição rica em gordura com JANUVIA™ não exerceu efeito na farmacocinética, JANUVIA™ pode ser administrado com ou sem alimentos.

## **Distribuição**

Após uma dose única de 100 mg de sitagliptina por via intravenosa a voluntários saudáveis, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 198 litros. A fração da sitagliptina que se liga reversivelmente às proteínas plasmáticas é pequena (38%).

## **Metabolismo**

A sitagliptina é eliminada principalmente de forma inalterada na urina; o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79% da sitagliptina é excretada de forma inalterada na urina.

Após uma dose oral de [ $^{14}$ C]sitagliptina, aproximadamente 16% da radioatividade foi excretada na forma de metabólitos de sitagliptina. Seis metabólitos foram detectados em níveis-traço e não se espera que contribuam para a atividade inibitória de DPP-4 plasmática da sitagliptina. Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo metabolismo limitado da sitagliptina foi a CIP3A4, com contribuição da CIP2C8.

## **Eliminação**

Após a administração de uma dose de [ $^{14}$ C]sitagliptina por via oral a voluntários saudáveis, aproximadamente 100% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13%) ou na urina (87%) uma semana após a administração. A  $t_{1/2}$  terminal aparente após uma dose de 100 mg de sitagliptina por via oral foi de aproximadamente 12,4 horas e a depuração renal foi de aproximadamente 350 mL/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre principalmente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato para o transportador-3 aniônico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. A relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina não foi estabelecida. A sitagliptina também é um substrato da p-glicoproteína, que também pode estar envolvida na mediação da eliminação renal da sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da p-glicoproteína, não reduziu a depuração renal da sitagliptina.

## **Populações Específicas**

**Insuficiência Renal:** foi conduzido um estudo aberto, de dose única, para avaliar a farmacocinética de JANUVIA™ (dose de 50 mg) em pacientes com graus variados de insuficiência renal crônica em comparação com voluntários saudáveis de controle. O estudo incluiu pacientes com insuficiência renal classificada (com base no *clearance* de creatinina) como leve (50 a <80 mL/min), moderada (30 a <50 mL/min) e grave (<30 mL/min), bem como pacientes com insuficiência renal terminal (IRT), em hemodiálise. O *clearance* de creatinina foi medido pelas determinações do *clearance* de creatinina urinária em 24 horas ou estimado a partir da creatinina sérica com base na fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)}}{[72 \times \text{creatinina s\u00e9rica (mg/dL)}]} \quad \{ \times 0,85 \text{ para pacientes do sexo feminino} \}$$

Os pacientes com insufici\u00eancia renal leve n\u00e3o apresentaram aumento clinicamente significativo das concentra\u00e7\u00f5es plasm\u00e1ticas da sitagliptina em compara\u00e7\u00e3o com os volunt\u00e1rios saud\u00e1veis de controle. Em compara\u00e7\u00e3o com os volunt\u00e1rios saud\u00e1veis de controle, observou-se aumento de aproximadamente 2 vezes na AUC plasm\u00e1tica da sitagliptina em pacientes com insufici\u00eancia renal moderada e aumento de aproximadamente 4 vezes em pacientes com insufici\u00eancia renal grave e naqueles com IRT em hemodi\u00e1lise. A sitagliptina foi modestamente removida por hemodi\u00e1lise (13,5% durante uma sess\u00e3o de hemodi\u00e1lise de 3 a 4 horas, iniciando-se 4 horas ap\u00f3s a dose). Para atingir concentra\u00e7\u00f5es plasm\u00e1ticas de sitagliptina semelhantes \u00e0s observadas em pacientes com fun\u00e7\u00e3o renal normal, recomenda-se doses mais baixas para pacientes com insufici\u00eancia renal moderada e grave, bem como para pacientes com IRT e necessidade de hemodi\u00e1lise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRA\u00c7\u00c3O, Pacientes com Insufici\u00eancia Renal**).

*Insufici\u00eancia Hep\u00e1tica:* ap\u00f3s a administra\u00e7\u00e3o de uma dose \u00fanica de 100 mg de JANUVIA<sup>TM</sup> a pacientes com insufici\u00eancia hep\u00e1tica moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC m\u00e9dia e a C<sub>m\u00e1x</sub> da sitagliptina aumentaram aproximadamente 21% e 13%, respectivamente, em compara\u00e7\u00e3o aos controles pareados saud\u00e1veis. Essas diferen\u00e7as n\u00e3o s\u00e3o consideradas clinicamente significativas. N\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico de JANUVIA<sup>TM</sup> para pacientes com insufici\u00eancia hep\u00e1tica leve ou moderada.

N\u00e3o existe experi\u00eancia cl\u00ednica em pacientes com insufici\u00eancia hep\u00e1tica grave (escore de Child-Pugh >9). No entanto, como a sitagliptina \u00e9 eliminada principalmente por via renal, n\u00e3o se espera que a insufici\u00eancia hep\u00e1tica grave afete a farmacocin\u00e9tica da sitagliptina.

*Idosos:* n\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico com base na idade. A idade n\u00e3o exerceu impacto clinicamente significativo na farmacocin\u00e9tica da sitagliptina com base em uma an\u00e1lise da farmacocin\u00e9tica populacional dos dados de estudos fases I e II. Os volunt\u00e1rios idosos (65 a 80 anos de idade) apresentaram concentra\u00e7\u00f5es plasm\u00e1ticas da sitagliptina aproximadamente 19% mais altas em compara\u00e7\u00e3o com os volunt\u00e1rios mais jovens.

*Pacientes Pedi\u00e1tricos:* n\u00e3o foram conduzidos estudos com JANUVIA<sup>TM</sup> em pacientes pedi\u00e1tricos.

*Sexo:* n\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico com base no sexo. O sexo n\u00e3o exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocin\u00e9tica da sitagliptina com base em uma an\u00e1lise composta dos dados de farmacocin\u00e9tica de estudos fase I e em uma an\u00e1lise de farmacocin\u00e9tica populacional dos dados de estudos fases I e II.

*Ra\u00e7a:* n\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico com base na ra\u00e7a. A ra\u00e7a n\u00e3o exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocin\u00e9tica da sitagliptina com base em uma an\u00e1lise composta dos dados de farmacocin\u00e9tica de estudos fase I e em uma an\u00e1lise de farmacocin\u00e9tica populacional dos dados de estudos fases I e II, que inclu\u00edram volunt\u00e1rios brancos, hisp\u00e2nicos, negros, asi\u00e1ticos e de outros grupos raciais.

*\u00cdndice de Massa Corporal (IMC):* n\u00e3o \u00e9 necess\u00e1rio ajuste posol\u00f3gico com base no IMC. O \u00cdndice de massa corporal n\u00e3o exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocin\u00e9tica da sitagliptina com base em uma an\u00e1lise composta dos dados de farmacocin\u00e9tica de estudos fase I e em uma an\u00e1lise de farmacocin\u00e9tica populacional dos dados de estudos fases I e II.

*Diabetes Tipo 2:* a farmacocin\u00e9tica da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 \u00e9, em geral, semelhante \u00e0 de volunt\u00e1rios saud\u00e1veis.

## **Farmacodin\u00e2mica**

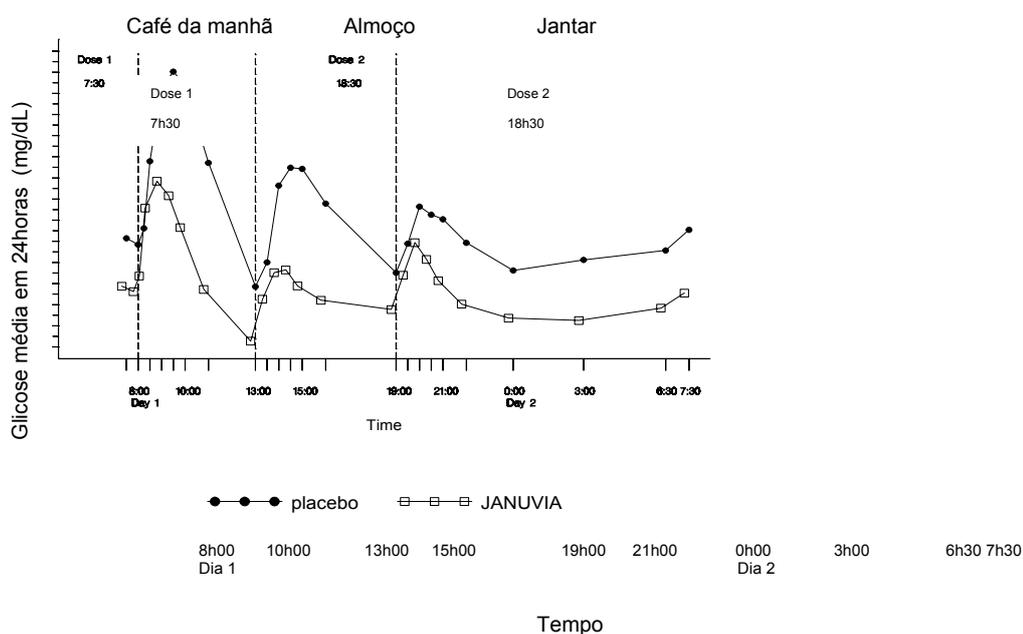
### ***Resultados de Efic\u00e1cia***

Em pacientes com diabetes tipo 2, a administra\u00e7\u00e3o de doses \u00fanicas de JANUVIA<sup>TM</sup> por via oral leva a inibi\u00e7\u00e3o da atividade enzim\u00e1tica da DPP-4 por um per\u00edodo de 24 horas, o que resulta em aumento de

2 a 3 vezes nos níveis circulantes de GLP-1 e GIP ativos, aumento dos níveis plasmáticos de insulina e de peptídeo-C, redução das concentrações de glucagon, redução da glicemia de jejum e redução dos picos de glicose após uma sobrecarga oral de glicose ou refeição.

Em um estudo que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 controlados inadequadamente com monoterapia com metformina, os níveis de glicose monitorados ao longo do dia foram significativamente mais baixos entre os pacientes que receberam 100 mg/dia de JANUVIA™ em combinação com metformina em relação aos observados entre os pacientes que receberam placebo e metformina (veja Figura 1).

Figura 1: Perfil de Glicose Plasmática nas 24 Horas após Tratamento de Quatro Semanas com JANUVIA™ 100 mg/dia e Metformina ou Placebo e Metformina



JANUVIA™

Nos estudos clínicos fase III, com duração de 18 e 24 semanas, o tratamento com 100 mg/dia em pacientes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente a função da célula beta, conforme determinado por vários marcadores, inclusive HOMA-β (Avaliação de um Modelo de Homeostase-β), razão pró-insulina:insulina e medidas de responsividade da célula beta ao teste de tolerância à refeição amostradas freqüentemente.

Nos estudos fase II, a administração de 50 mg de JANUVIA™ duas vezes ao dia não proporcionou eficácia glicêmica adicional em comparação com a dose de 100 mg uma vez ao dia.

Nos estudos que envolveram voluntários saudáveis, JANUVIA™ não diminuiu a glicemia nem causou hipoglicemia, o que sugere que as ações insulínótropicas e supressoras de glucagon do fármaco são dependentes da glicose.

### Efeitos na Pressão Arterial

Em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, conduzido em pacientes hipertensos que recebiam um ou mais anti-hipertensivos (inclusive inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e diuréticos), a co-administração de JANUVIA™ foi geralmente bem tolerada. Nesses pacientes, JANUVIA™ exerceu efeito redutor discreto na pressão arterial; em comparação com o placebo, o tratamento com 100

mg/dia de JANUVIA™ reduziu a pressão arterial sistólica ambulatorial média de 24 horas em aproximadamente 2 mmHg. Não foram observadas reduções em voluntários normotensos.

## **Eletrofisiologia Cardíaca**

### *Período basal*

Em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, 79 voluntários saudáveis receberam uma dose única de 100 mg e de 800 mg de JANUVIA™ (8 vezes a dose recomendada) por via oral e placebo. A dose recomendada de 100 mg não exerceu efeito no intervalo QTc na concentração plasmática máxima ou em qualquer outro ponto de tempo durante o estudo. Após a dose de 800 mg, o aumento máximo da alteração média do intervalo QTc corrigida pelo placebo em relação ao período basal três horas após a dose foi de 8,0 ms; este pequeno aumento não foi considerado clinicamente significativo. As concentrações plasmáticas máximas de 800 mg de sitagliptina foram aproximadamente 11 vezes mais altas do que as concentrações máximas após uma dose de 100 mg.

Os pacientes com diabetes tipo 2 que receberam 100 mg (N= 81) ou 200 mg de JANUVIA™ (N= 63) diariamente não apresentaram alterações significativas no intervalo QTc com base nos dados de ECG obtidos no momento da concentração plasmática máxima esperada.

## **ESTUDOS CLÍNICOS**

No total, 2.316 pacientes com diabetes tipo 2 foram distribuídos de modo randômico em quatro estudos clínicos fase III duplo-cegos, controlados com placebo, que avaliaram os efeitos da sitagliptina no controle glicêmico. No grupo estudado, foram comuns co-morbidades: 58% apresentavam hipertensão, 53%, dislipidemia, e mais de 50% eram obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). A maioria dos pacientes (51,6% a 65,8%) preenchia os critérios diagnósticos do NCEP (*National Cholesterol Education Program* – Programa de Educação sobre o Colesterol dos EUA) para síndrome metabólica. Nesses estudos, a média de idade dos pacientes foi de 54,8 anos. Além disso, os pacientes dividiam-se em: 62% brancos, 18% hispânicos, 6% negros, 9% asiáticos e 4% de outros grupos raciais.

Foram conduzidos outros estudos clínicos duplo-cegos, controlados com placebo: um deles envolveu 151 pacientes japoneses com diabetes tipo 2 e outro, 91 pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada a grave.

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com JANUVIA™ melhorou de forma clinicamente significativa a hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), a glicemia de jejum (GJ) e a glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP). JANUVIA™ proporcionou melhora nas medidas de função das células beta (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacodinâmica**).

### **Estudos Clínicos de Monoterapia**

Um total de 1.262 pacientes com diabetes tipo 2 participou de dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, com 18 e 24 semanas de duração, para avaliar a eficácia e a segurança da monoterapia com JANUVIA™. Os pacientes com controle glicêmico inadequado (HbA<sub>1c</sub> 7% a 10%) foram distribuídos de modo randômico para receber uma dose de 100 mg ou 200 mg de JANUVIA™ ou placebo uma vez ao dia.

O tratamento com 100 mg/dia de JANUVIA™ proporcionou melhoras significativas da HbA<sub>1c</sub>, da GJ e da GPP de 2 horas em comparação com o placebo (Tabelas 1 e 2). Esses estudos incluíram pacientes cujos níveis de HbA<sub>1c</sub> situavam-se em um amplo intervalo no período basal. A melhora da HbA<sub>1c</sub> não foi afetada por sexo, idade, raça, IMC no período basal, presença de síndrome metabólica ou índice-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). Os pacientes com diagnóstico de diabetes mais recente (<3 anos) ou com HbA<sub>1c</sub> no período basal mais elevada apresentaram maiores reduções de HbA<sub>1c</sub>. Em ambos os estudos, JANUVIA™ proporcionou redução significativa da GJ em comparação com o placebo (-19,3 mg/dL no estudo de 18 semanas e -15,8 mg/dL no estudo de 24 semanas) em 3 semanas, o primeiro ponto de tempo no qual a GJ foi avaliada. No geral, a dose diária de 200 mg não proporcionou maior eficácia glicêmica do que a dose diária de 100 mg. O efeito de JANUVIA™ nos desfechos lipídicos foi semelhante ao do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao período basal com a terapia com JANUVIA™ em qualquer um dos estudos, em comparação a uma pequena redução observada entre os pacientes que receberam placebo (Tabela 2). A incidência

observada de hipoglicemia no grupo que recebeu JANUVIA™ foi semelhante à observada no grupo que recebeu placebo.

**Tabela 1**

**Resultados de HbA<sub>1c</sub> nos Estudos de JANUVIA™, Controlados com Placebo, de 18 e 24 Semanas, em Pacientes com Diabetes Tipo 2,<sup>†</sup> incluindo Estratificação por Categoria de HbA<sub>1c</sub> no Período Basal**

	Estudo de 18 Semanas		Estudo de 24 Semanas	
	JANUVIA™ 100 mg	Placebo	JANUVIA™ 100 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N= 193	N= 103	N= 229	N= 244
Período basal (média)	8,04	8,05	8,01	8,03
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,48	0,12	-0,61	0,18
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,60 <sup>§</sup>		-0,79 <sup>§</sup>	
Pacientes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> <7%	69 (35,8)	16 (15,5)	93 (40,6)	41 (16,8)
<b>Categoria de HbA<sub>1c</sub> no período basal</b>				
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) ≥9% no período basal</b>	N= 27	N= 20	N= 37	N= 35
Período basal (média)	9,48	9,48	9,59	9,46
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,83	0,37	-1,27	0,25
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> )	-1,20		-1,52	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) ≥8% a &lt;9% no período basal</b>	N= 70	N= 25	N= 62	N= 82
Período basal (média)	8,40	8,38	8,36	8,41
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,42	0,19	-0,64	0,16
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,61		-0,80	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) &lt;8% no período basal</b>	N= 96	N= 58	N= 130	N= 127
Período basal (média)	7,37	7,41	7,39	7,39
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,42	0,02	-0,40	0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,44		-0,57	

<sup>†</sup> População de todos os pacientes tratados (análise de intenção de tratar).

<sup>‡</sup> Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia hipoglicemiante anterior e valor no período basal.

<sup>§</sup> p < 0,001 em comparação com o placebo.

**Tabela 2**

**Outros Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal nos Estudos de JANUVIA™, Controlados com Placebo, de 18 e 24 Semanas, em Pacientes com Diabetes Tipo 2†**

	Estudo de 18 Semanas		Estudo de 24 Semanas	
	JANUVIA™ 100 mg	Placebo	JANUVIA™ 100 mg	Placebo
<b>Glicemia de Jejum – GJ (mg/dL)</b>	N= 201	N= 107	N= 234	N= 247
Período basal (média)	179,8	183,6	170,2	176,1
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-12,7	7,0	-12,4	4,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-19,7§		-17,1§	
<b>Glicemia pós-prandial – PPG – de 2 horas (mg/dL)</b>	%	%	N= 201	N= 204
Período basal (média)			257,2	270,8
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)			-48,9	-2,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)			-46,7§	
<b>Peso corporal (kg)¶</b>	N= 172	N= 77	N= 193	N= 174
Período basal (média)	89,5	91,3	83,9	83,3
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,6	-0,7	-0,2	-1,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	0,1#		0,9††	

† População de todos os pacientes tratados (uma análise de intenção de tratar).

‡ Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia hipoglicemiante anterior e valor no período basal.

§ p < 0,001 em comparação com o placebo.

% Dados não disponíveis.

¶ População de todos os pacientes conforme o tratamento, excluindo os que receberam terapia glicêmica de resgate.

# Não significativo (p ≥ 0,05) em comparação com o placebo.

†† p < 0,01 em comparação com o placebo.

**Outros Estudos de Monoterapia**

Um estudo duplo-cego e controlado com placebo, que envolveu pacientes japoneses com diabetes tipo 2, avaliou a eficácia do tratamento com 100 mg de JANUVIA™ uma vez ao dia em comparação com o placebo. Este estudo incluiu 151 pacientes (75 receberam JANUVIA™ e 76 placebo) com média de idade de 55,3 anos e, no período basal, IMC de 25,2 kg/m<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> média de 7,6% e GJ média de 163 mg/dL. Após 12 semanas, JANUVIA™ proporcionou redução de 1,05% da HbA<sub>1c</sub> em relação ao placebo (JANUVIA™, -0,65% de alteração em relação ao período basal; placebo, 0,41% [p < 0,001]). A GJ diminuiu 31,9 mg/dL em relação ao placebo (JANUVIA™, -22,5 mg/dL de alteração em relação ao período basal; placebo, 9,4 mg/dL [p < 0,001]).

Também foi conduzido um estudo multinacional, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, para avaliar a segurança e a tolerabilidade de JANUVIA™ em 91 pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina <50 mL/min). Os pacientes com insuficiência renal moderada receberam 50 mg/dia de JANUVIA™ e aqueles com insuficiência renal grave ou IRT em diálise receberam 25 mg/dia. Nesse estudo, a segurança e a tolerabilidade de JANUVIA™ foram, em geral, semelhantes às do placebo. Além disso, as reduções da HbA<sub>1c</sub> e da GJ com JANUVIA™ em comparação com o placebo foram, em geral, semelhantes às observadas em outros estudos de monoterapia (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Específicas, Insuficiência Renal**).

### **Terapia Combinada com Metformina**

Um total de 701 pacientes com diabetes tipo 2 participou de um estudo de 24 semanas de duração, randômico, duplo-cego, controlado com placebo, que avaliou a eficácia de JANUVIA™ em combinação com a metformina. Todos os pacientes iniciaram o tratamento com a metformina em monoterapia, cuja dose foi titulada para 1.500 mg/dia, no mínimo. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber a adição de 100 mg de JANUVIA™ ou placebo, em dose única diária.

Em combinação com a metformina, JANUVIA™ proporcionou melhoras significativas da HbA<sub>1c</sub>, da GJ, e da GPP de 2 horas em comparação com a associação de placebo e metformina (Tabela 3). A melhora da HbA<sub>1c</sub> não foi afetada pelos níveis de HbA<sub>1c</sub> no período basal, terapia hipoglicemiante anterior, sexo, idade, IMC no período basal, tempo transcorrido desde o diagnóstico de diabetes, presença de síndrome metabólica ou índice-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou secreção de insulina (HOMA-β). O peso corporal diminuiu em relação ao período basal em ambos os grupos de tratamento.

**Tabela 3**  
**Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Meses) para JANUVIA™ em Combinação com a Metformina†**

	<b>JANUVIA™ 100 mg + Metformina</b>	<b>Placebo + Metformina</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N= 453</b>	<b>N= 224</b>
Período basal (média)	7,96	8,03
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,67	-0,02
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada‡)	-0,65§	
Pacientes (%) atingindo HbA <sub>1c</sub> <7%	213 (47,0)	41 (18,3)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N= 454</b>	<b>N= 226</b>
Período basal (média)	170,0	173,5
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-16,9	8,5
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada‡)	-25,4§	
<b>PPG de 2 horas (mg/dL)</b>	<b>N= 387</b>	<b>N= 182</b>
Período basal (média)	274,5	272,4
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-62,0	-11,4
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada‡)	-50,6§	
<b>Peso corporal (kg)¶</b>	<b>N= 399</b>	<b>N= 169</b>
Período basal (média)	86,9	87,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,7	-0,6
Diferença em relação ao placebo + metformina (média ajustada‡)	-0,1¶	

† População de todos os pacientes tratados (uma análise de intenção de tratar).

‡ Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia hipoglicemiante anterior e valor no período basal.

§ p < 0,001 em comparação com o placebo + metformina.

¶ População de todos os pacientes conforme o tratamento, excluindo os que receberam terapia glicêmica de resgate.

¶¶ Não estatisticamente significativo (p ≥ 0,05) em comparação com o placebo + metformina.

### **Terapia Combinada com Pioglitazona**

Um total de 353 pacientes com diabetes tipo 2 participou de um estudo de 24 semanas de duração, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, que avaliou a eficácia de JANUVIA™ em combinação com a pioglitazona. No início do estudo, todos os pacientes receberam monoterapia com pioglitazona em uma dose de 30-45 mg por dia e, a seguir, foram distribuídos de modo randômico para receber a adição de 100 mg de JANUVIA™ ou placebo, em dose única diária. Os desfechos glicêmicos avaliados incluíram HbA<sub>1c</sub> e glicemia de jejum.

Em combinação com a pioglitazona, JANUVIA™ proporcionou melhoras significativas da HbA<sub>1c</sub> e da GJ em comparação com o placebo associado à pioglitazona (Tabela 4). A melhora da HbA<sub>1c</sub> não foi afetada pela HbA<sub>1c</sub> no período basal, terapia hipoglicemiante anterior, sexo, idade, raça, IMC no

período basal, tempo transcorrido desde o diagnóstico de diabetes, presença de síndrome metabólica ou índice-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou secreção de insulina (HOMA-β). O tratamento com JANUVIA™ não aumentou significativamente o peso corporal em relação ao período basal em comparação com o placebo.

**Tabela 4**

**Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas) para JANUVIA™ em Combinação com a Pioglitazona†**

	<b>JANUVIA™ 100 mg + Pioglitazona</b>	<b>Placebo + Pioglitazona</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N= 163</b>	<b>N= 174</b>
Período basal (média)	8,05	8,00
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,85	-0,15
Diferença em relação a pioglitazona isoladamente (média ajustada <sup>‡</sup> )	-0,70 <sup>§</sup>	
Pacientes (%) atingindo HbA <sub>1c</sub> <7%	74 (45,4)	40 (23,0)
<b>FPG (mg/dL)</b>	<b>N= 163</b>	<b>N= 174</b>
Período basal (média)	168,3	165,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	-16,7	1,0
Diferença em relação a pioglitazona isoladamente (média ajustada <sup>‡</sup> )	-17,7 <sup>§</sup>	
<b>Peso corporal (kg)<sup>¥</sup></b>	<b>N= 133</b>	<b>N= 136</b>
Período basal (média)	90,0	85,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada <sup>‡</sup> )	1,8	1,5
Diferença em relação a pioglitazona isoladamente (média ajustada <sup>‡</sup> )	0,2 <sup>¶</sup>	

† População de todos os pacientes tratados (uma análise de intenção de tratar).

‡ Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia hipoglicemiante anterior e valor no período basal.

§ p < 0,001 em comparação com o placebo + pioglitazona.

¥ População de todos os pacientes conforme o tratamento, excluindo os que receberam terapia glicêmica de resgate.

¶ Não estatisticamente significativo (p ≥ 0,05) em comparação com o placebo + pioglitazona.

## INDICAÇÕES

### Monoterapia

JANUVIA™ é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

### Terapia Combinada

JANUVIA™ também é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina ou com um agonista de PPARγ (por exemplo, tiazolidinediona) quando a dieta e os exercícios, além do agente único, não proporcionam controle glicêmico adequado.

## CONTRA-INDICAÇÕES

JANUVIA™ é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes.

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de JANUVIA™ é de 100 mg em dose única diária como monoterapia ou em terapia combinada com a metformina ou um agonista de PPAR $\gamma$  (por exemplo, tiazolidinediona). JANUVIA™ pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Pacientes com Insuficiência Renal**

Para pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina [CrCl]  $\geq 50$  mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina  $\leq 1,7$  mg/dL em homens e  $\leq 1,5$  mg/dL em mulheres), não é necessário ajuste posológico para JANUVIA™.

Para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl  $\geq 30$  a  $< 50$  mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina  $> 1,7$  a  $\leq 3,0$  mg/dL em homens e  $> 1,5$  a  $\leq 2,5$  mg/dL em mulheres), a posologia de JANUVIA™ é de 50 mg em dose única diária.

Para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl  $< 30$  mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina  $> 3,0$  mg/dL em homens e  $> 2,5$  mg/dL em mulheres) ou com IRT que requeiram hemodiálise, a dose de JANUVIA™ é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA™ pode ser administrado independentemente dos horários da hemodiálise.

O *clearance* de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**, **Populações Específicas**, *Insuficiência Renal*).

## ADVERTÊNCIAS

### **Gerais**

JANUVIA™ não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

*Hipoglicemia*: nos estudos clínicos de JANUVIA™ como monoterapia e JANUVIA™ como parte da terapia combinada com a metformina ou a pioglitazona, as taxas de hipoglicemia relatadas com JANUVIA™ foram semelhantes às observadas em pacientes que recebiam placebo. O uso de JANUVIA™ em combinação com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfoniluréias ou a insulina, ainda não foi adequadamente estudado.

*Insuficiência Renal*: recomenda-se ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e para pacientes com IRT que requeiram hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**, **Pacientes com Insuficiência Renal**).

### **Gravidez**

#### **Categoria de risco: B**

A sitagliptina não foi teratogênica para ratos em doses orais de até 250 mg/kg ou para coelhos que receberam 125 mg/kg durante a organogênese (até 32 e 22 vezes, respectivamente, a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Em ratos, observou-se discreto aumento da incidência de malformações das costelas fetais (ausência, hipoplasia e costelas flutuantes) com doses orais de 1.000 mg/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a exposição em humanos com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Na prole de ratos que receberam doses orais de 1.000 mg/kg/dia, foram observadas discretas reduções dos pesos corporais médios pré-desmame em ambos os sexos e ganhos de peso corporal pós-desmame em machos. No entanto, estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana.

Não existem estudos adequados e bem controlados conduzidos em mulheres grávidas; portanto, não se conhece a segurança de JANUVIA™ nessa população. O uso de JANUVIA™, assim como o de outros agentes hipoglicemiantes orais, não é recomendado na gravidez.

### **Lactação**

A sitagliptina é secretada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é secretada no leite humano; portanto, JANUVIA™ não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia de JANUVIA™ em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### **Uso em Idosos**

Nos estudos clínicos, a segurança e a eficácia de JANUVIA™ em idosos ( $\geq 65$  anos, N= 409) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens ( $< 65$  anos). Não é necessário ajuste posológico com base na idade. A probabilidade de pacientes idosos apresentarem insuficiência renal é maior; assim como para outros pacientes, podem ser necessários ajustes posológicos para os idosos na presença de insuficiência renal significativa (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Pacientes com Insuficiência Renal**).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nos estudos de interação medicamentosa, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Com base nesses dados, a sitagliptina não inibe as isoenzimas do sistema do citocromo P450 (CIP) 3A4, 2C8 ou 2C9. Com base nos dados *in vitro*, também não é esperado que a sitagliptina iniba as isoenzimas 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 ou induza a isoenzima 3A4 desse sistema enzimático.

Quando a digoxina foi co-administrada com o fosfato de sitagliptina, houve discreto aumento na AUC (11%) e na média da  $C_{m\acute{a}x}$  (18%) da digoxina; estes aumentos não parecem ser clinicamente significativos. Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico da digoxina ou de JANUVIA™.

A AUC e a  $C_{m\acute{a}x}$  da sitagliptina aumentaram aproximadamente 29% e 68%, respectivamente, em indivíduos que receberam a co-administração de uma dose única de 100 mg de JANUVIA™ por via oral e uma dose única de 600 mg de ciclosporina por via oral, um potente inibidor investigativo da p-glicoproteína. As alterações observadas na farmacocinética da sitagliptina não parecem ser clinicamente significativas. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA™ quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol).

Uma análise da farmacocinética populacional dos pacientes e voluntários saudáveis (N= 858) que utilizavam ampla variedade de medicamentos concomitantemente (83 medicamentos, aproximadamente metade dos quais eliminados por via renal) não mostrou efeitos clinicamente significativos desses medicamentos na farmacocinética da sitagliptina.

### **Efeito da Sitagliptina sobre Outros Fármacos**

Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, da gliburida, da sinvastatina, da rosiglitazona, da varfarina ou dos anticoncepcionais orais, fornecendo evidências *in vivo* de baixa propensão a causar interações medicamentosas com substratos do CIP3A4, CIP2C8, CIP2C9 e do transportador orgânico catiônico (TOC). Doses múltiplas da sitagliptina aumentaram discretamente as concentrações de digoxina; no entanto, esses aumentos não parecem ser clinicamente significativos e não são atribuídos a um mecanismo específico.

*Metformina:* a co-administração de doses múltiplas duas vezes ao dia de sitagliptina com a metformina, um substrato do TOC, não alterou significativamente a farmacocinética da metformina em pacientes com diabetes tipo 2; portanto, a sitagliptina não é um inibidor do transporte mediado por TOC.

*Sulfoniluréia:* a farmacocinética de uma dose única de gliburida, um substrato do CIP2C9, não foi significativamente alterada em voluntários que receberam doses múltiplas da sitagliptina. Não são esperadas interações clinicamente significativas com outras sulfoniluréias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida), as quais, a exemplo da gliburida, são eliminadas principalmente pelo CIP2C9.

*Sinvastatina:* a farmacocinética de uma dose única de sinvastatina, um substrato do CIP3A4, não foi alterada significativamente em voluntários que receberam doses múltiplas diárias da sitagliptina; portanto, a sitagliptina não é um inibidor do metabolismo mediado pelo CIP3A4.

*Tiazolidinedionas:* a farmacocinética de uma dose única de rosiglitazona não foi alterada significativamente em voluntários que receberam doses múltiplas diárias da sitagliptina; portanto, a sitagliptina não é um inibidor do metabolismo mediado pelo CIP2C8. Não são esperadas interações clinicamente significativas com a pioglitazona porque o metabolismo da pioglitazona é mediado predominantemente pelo CIP2C8 ou pelo CIP3A4.

*Varfarina:* doses múltiplas diárias de sitagliptina não alteraram significativamente a farmacocinética – conforme determinado pela medição dos enantiômeros S(-) ou R(+) varfarina – ou a farmacodinâmica – conforme determinado pela medição da INR da protrombina – de uma dose única de varfarina. Uma vez que a S(-) varfarina é metabolizada principalmente pelo CIP2C9, esses dados também fundamentam a conclusão de que a sitagliptina não é um inibidor do CIP2C9.

*Anticoncepcionais Orais:* a co-administração com a sitagliptina não alterou significativamente a farmacocinética no estado de equilíbrio da noretindrona ou do etinilestradiol.

*Digoxina:* a sitagliptina exerce efeito mínimo na farmacocinética da digoxina. Após a administração de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de JANUVIA™ diariamente por 10 dias, a AUC plasmática da digoxina aumentou 11% e a  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática, 18%. Esses aumentos não parecem ser clinicamente significativos.

Os dados clínicos descritos abaixo sugerem que a sitagliptina não é passível de interações clinicamente significativas quando co-administrada com os seguintes medicamentos:

*Metformina:* a co-administração de doses múltiplas duas vezes ao dia de metformina com a sitagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2.

*Ciclosporina:* foi conduzido um estudo para determinar o efeito da ciclosporina, um potente inibidor da p-glicoproteína, sobre a farmacocinética da sitagliptina. A co-administração de uma dose única de 100 mg de JANUVIA™ por via oral e de uma dose única de 600 mg de ciclosporina por via oral aumentou a AUC e a  $C_{m\acute{a}x}$  da sitagliptina aproximadamente 29% e 68%, respectivamente. Essas modestas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A depuração renal da sitagliptina também não foi alterada significativamente. Portanto, não são esperadas interações significativas com outros inibidores da p-glicoproteína.

*Farmacocinética Populacional:* em uma análise da farmacocinética populacional dos estudos fases I e II, 83 medicamentos concomitantes, aproximadamente metade dos quais são predominantemente eliminados por via renal, foram selecionados quanto a potenciais efeitos sobre a farmacocinética da sitagliptina. As concentrações plasmáticas da sitagliptina não foram alteradas significativamente por nenhum dos medicamentos que foram avaliados. Esses resultados sugerem que a sitagliptina provavelmente não seja susceptível a interações com outros medicamentos.

## **TOXICOLOGIA ANIMAL**

### **Toxicidade Aguda**

A DL<sub>50</sub> aproximada da sitagliptina administrada por via oral a ratos é >3.000 mg/kg (dose máxima testada). Essa dose é equivalente a ≥200 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos. Em camundongos, a DL<sub>50</sub> oral aproximada da sitagliptina é de 4.000 mg/kg. Essa dose é equivalente a >385 vezes a exposição em humanos com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos.

### **Toxicidade Crônica**

O potencial de toxicidade da sitagliptina foi avaliado em uma série de estudos de toxicidade em que foram utilizadas doses repetidas durante até 53 semanas em cães e até 27 semanas em ratos. Em cães que receberam a sitagliptina por via oral nas doses de 2, 10 e 50 mg/kg/dia, o nível no qual não se observou efeito foi de 10 mg/kg/dia (até 6 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Os sinais físicos relacionados ao tratamento observados no grupo que recebeu 50 mg/kg/dia incluíram respiração com a boca aberta, salivação, vômitos de espuma branca, ataxia, tremor, diminuição da atividade e/ou postura encurvada. Esses sinais foram transitórios, de grau leve, e sua incidência diminuiu durante o curso do estudo. Além disso, à histologia, observou-se degeneração muscular esquelética muito discreta a discreta nos estudos de toxicidade de 14 e 27 semanas com a dose de 50 mg/kg/dia, o que não foi observado no estudo de toxicidade de 53 semanas, indicando ausência de reprodutibilidade ou progressão dessa alteração com o aumento da duração do tratamento. A dose de 50 mg/kg/dia em cães resultou em valores de exposição sistêmica 26 vezes mais altos que os da exposição humana na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos. Em ratos, a sitagliptina administrada por via oral em doses de até 180 mg/kg/dia (até 23 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos) não causou toxicidade significativa. O único efeito relacionado ao fármaco observado foi salivação pós-dose, provavelmente relacionada à baixa palatabilidade do fármaco, com as doses de 60 mg/kg/dia e 180 mg/kg/dia.

Não se considera que as alterações relacionadas ao tratamento observadas em animais apresentem impacto clínico nas doses terapêuticas recomendadas para humanos.

### **Carcinogenicidade**

Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos machos e fêmeas que receberam doses orais de sitagliptina de 50, 150 e 500 mg/kg/dia. Com a dose mais alta, houve aumento da incidência de adenomas e carcinomas hepáticos no grupo dos machos e de carcinomas hepáticos no grupo das fêmeas. Essa dose em ratos resulta em aproximadamente 58 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos. Esse nível de dose foi associado a hepatotoxicidade em ratos. O nível no qual não se observou efeito quanto à indução de neoplasia hepática foi de 150 mg/kg/dia, aproximadamente 19 vezes a exposição humana com base na dose recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos. Como foi demonstrado que a hepatotoxicidade está relacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, essa incidência aumentada de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente decorrente de toxicidade hepática crônica com a dose alta. A relevância clínica desses achados para humanos é desconhecida.

Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em camundongos machos e fêmeas com doses orais de 50, 125, 250 e 500 mg/kg/dia. A sitagliptina não aumentou a incidência de tumor em qualquer órgão com doses de até 500 mg/kg/dia (aproximadamente 68 vezes a exposição em humanos com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos).

### **Mutagenese**

A sitagliptina não foi mutagênica ou clastogênica em uma bateria de estudos de toxicologia genética, inclusive o ensaio bacteriano de Ames (teste de mutagenese microbiana), ensaio de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês (células CHO) (um ensaio de citogenética *in vitro* utilizando células CHO), um ensaio de eluição alcalina de DNA de hepatócito de ratos *in vitro* (um ensaio que mede a capacidade de um composto para induzir quebras no DNA monofilamentar) e um ensaio de micronúcleo *in vivo*.

### **Reprodução**

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade de ratos machos e fêmeas que receberam doses de até 1.000 mg/kg/dia (até aproximadamente 100 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos) de sitagliptina por via oral antes e durante o acasalamento.

### **Desenvolvimento**

A sitagliptina não foi teratogênica em ratos em doses orais de até 250 mg/kg ou em coelhos que receberam 125 mg/kg durante a organogênese (até 32 e 22 vezes, respectivamente, a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Foi observado discreto aumento na incidência de malformações de costelas fetais (ausência, hipoplasia e costelas ondulantes) relacionada ao tratamento na prole de ratos com doses orais de 1.000 mg/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). O nível no qual não se observou efeito no desenvolvimento foi de 250 mg/kg/dia (32 vezes a exposição humana com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Na prole de ratos, foram observadas reduções relacionadas ao tratamento no peso corporal médio pré-desmame de ambos os sexos e ganho de peso corporal pós-desmame nos animais machos que receberam doses orais de 1.000 mg/kg de sitagliptina.

## **ACHADOS DE EXAMES LABORATORIAIS**

Nos estudos clínicos, foi observado pequeno aumento médio nos níveis de ácido úrico (aproximadamente 0,2 mg/dL de diferença em relação ao placebo; período basal médio de aproximadamente 5,0 a 5,5 mg/dL) em pacientes que receberam 100 ou 200 mg/dia de JANUVIA™. Não foi relatado aumento na incidência de gota. Também foi observada discreta redução média da fosfatase alcalina total (até aproximadamente 5 UI/L de diferença em relação ao placebo; período basal médio de aproximadamente 56 a 62 UI/L), parcialmente relacionada a ligeira redução da fosfatase alcalina óssea. Foi observado discreto aumento no número de leucócitos (aproximadamente 200 células/microL de diferença versus o placebo; número médio de leucócitos no período basal de aproximadamente 6.600 células/microL) conseqüente ao aumento de neutrófilos. Esse fato foi observado na maioria, porém não em todos os estudos. Essas alterações nos parâmetros laboratoriais não são consideradas clinicamente significativas.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais ou no ECG (inclusive no intervalo QTc) com o tratamento com JANUVIA™.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

**Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe seu médico.**

JANUVIA™ foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em terapia combinada e a incidência global de eventos adversos foi semelhante à relatada com o placebo. A descontinuação da terapia por eventos adversos clínicos também foi semelhante à observada com o placebo.

Em quatro estudos controlados com placebo, três de 24 semanas e um de 18 semanas de duração, 1.082 pacientes receberam 100 mg/dia de JANUVIA™ e 778 pacientes receberam placebo (dois destes estudos também incluíram 456 pacientes que receberam 200 mg/dia de JANUVIA™, duas vezes a dose recomendada). Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido a uma incidência  $\geq 1\%$  em pacientes que receberam JANUVIA™.

A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA™ foi semelhante à observada com o placebo (100 mg de JANUVIA™, 1,2%; 200 mg de JANUVIA™, 0,9%; placebo, 0,9%). A incidência de eventos adversos gastrointestinais selecionados em pacientes que receberam cada uma das doses de JANUVIA™ foi semelhante à observada com o placebo, com exceção da

incidência mais alta de náuseas com a dose de 200 mg: dor abdominal (100 mg de JANUVIA™, 2,3%; 200 mg de JANUVIA™, 1,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 2,9%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,7%, 0,9%) e diarreia (3,0%, 2,6%, 2,3%).

## **SUPERDOSE**

Durante os estudos clínicos controlados em voluntários saudáveis, doses únicas de até 800 mg de JANUVIA™, em geral, foram bem toleradas. Em um estudo com uma dose de 800 mg de JANUVIA™, foram observados aumentos mínimos de QTc, não considerados clinicamente relevantes (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacodinâmica**). Não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg.

No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (inclusive a obtenção de um eletrocardiograma) e terapia de suporte, se necessário.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Nos estudos clínicos, aproximadamente 13,5% da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Pode ser considerada uma sessão de hemodiálise prolongada, se clinicamente apropriado. Ainda não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

## **ARMAZENAGEM**

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30° C.

## Dizeres Legais

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.  
Registro MS - 1.0029.0172  
Farmacêutico Responsável: Alexandre T. Caria - CRF- SP nº 14.027

Produzido por:

**Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A.**

Via Emilia, 21  
27100 Pavia, Itália.

Embalado por:

**Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.**

Av. División del Norte 3377, Colonia Xotepingo, México, D.F. México.

Importado por:

**Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.**

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP  
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

WPC 122005

MSD on line 0800-0122232

e-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)

\* *Marca depositada no INPI em 11 de abril de 2005 por Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.*

**“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”**