JANUVIA®
(fosfato de sitagliptina), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

25 mg, 50 mg e 100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

JANUVIA®
(fosfato de sitagliptina), MSD

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 ou 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Ingrediente ativo: cada comprimido revestido de JANUVIA® contém 32,13 mg, 64,25 mg ou 128,5 mg de fosfato de sitagliptina monoidratado, equivalente a 25 mg, 50 mg ou 100 mg, respectivamente, de base livre.
Ingredientes inativos: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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 com metformina
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina como terapia inicial ou quando o tratamento com agente único, associado a dieta e exercícios, não proporcionam controle glicêmico adequado.

Terapia combinada com sulfonilureia
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com uma sulfonilureia quando o tratamento com agente único, associado a dieta e exercícios, não proporcionam controle glicêmico adequado.

Terapia combinada com agonistas do PPARγ
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com agonistas do PPARγ (tiazolidinedionas) como terapia inicial ou quando o tratamento com agente único, mais dieta e exercícios, não proporcionam controle glicêmico adequado.

Terapia combinada com metformina e uma sulfonilureia
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com metformina e uma sulfonilureia quando a terapia dupla com esses agentes, mais dieta e exercícios, não proporcionam controle glicêmico adequado.

Terapia combinada com metformina e um agonista do PPARγ
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com metformina e um agonista do PPARγ quando a terapia dupla com esses agentes, mais dieta e exercícios, não proporcionam controle glicêmico adequado.

Terapia combinada com insulina
JANUVIA® é indicado para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante a dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em combinação com insulina (associado ou não à metformina).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Aproximadamente 5.200 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram distribuídos de modo randômico em nove estudos clínicos fase III duplos-cegos, controlados com placebo, que avaliaram os efeitos da sitagliptina no controle glicêmico. No grupo estudado, as comorbidades eram comuns, incluindo dislipidemia e hipertensão e mais de 50% eram obesos (IMC $\geq$30 kg/m^2). A maioria dos pacientes atendia aos critérios diagnósticos do NCEP (*National Cholesterol Education Program* – Programa de Educação sobre o Colesterol dos EUA) para síndrome metabólica. Esses estudos incluíram pacientes brancos, hispânicos, negros, asiáticos e de outros grupos raciais e étnicos, e a média de idade era de aproximadamente 55 anos.
Foram conduzidos estudos clínicos adicionais, duplo-cegos e controlados com placebo: um deles envolveu 151 pacientes japoneses com diabetes *mellitus* tipo 2 e outro, 91 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e insuficiência renal moderada a grave.
Um estudo controlado com agente ativo (glipizida) de 52 semanas de duração foi conduzido em 1.172 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 que apresentavam controle glicêmico inadequado com metformina em monoterapia.
Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, o tratamento com JANUVIA® reduziu de forma clinicamente significativa a hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), a glicemia de jejum (GJ) e a glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) em comparação com o placebo. No estudo controlado com agente ativo (glipizida), a melhora clinicamente significativa do controle glicêmico manteve-se por 52 semanas.
JANUVIA® proporcionou melhora nas medidas da função das células beta (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**, **Farmacodinâmica**).

Estudos clínicos de monoterapia
Um total de 1.262 pacientes com diabetes *mellitus* 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_{1c} entre 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 melhora significativa da HbA_{1c}, da GJ e da GPP de 2 horas em comparação com o placebo (Tabelas 1 e 2). Esses estudos incluíram pacientes cujos valores iniciais de HbA_{1c} situavam-se em um amplo intervalo. A melhora da HbA_{1c} em comparação com o placebo não foi afetada por sexo, idade, raça, tratamentos antidiabéticos anteriores, IMC inicial, 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_{1c} mais elevada no período basal apresentaram maiores reduções de HbA_{1c}. Em estudos de 18 e 24 semanas com pacientes que não recebiam agentes antidiabéticos no início do estudo, a redução da HbA_{1c} a partir do período basal foi de -0,67% e -0,85%, respectivamente, entre aqueles que receberam JANUVIA®, e -0,10% e -0,18%, respectivamente, entre aqueles que receberam placebo. 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) após 3 semanas, 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_{1c} nos Estudos de JANUVIA® Controlados com Placebo, de 18 e 24 Semanas, em Pacientes com Diabetes *mellitus* Tipo 2,† incluindo Estratificação por Categoria de HbA_{1c} no Período basal

	Estudo de 18 Semanas		**Estudo de 24 Semanas**	
	JANUVIA® 100 mg	**Placebo**	**JANUVIA® 100 mg**	**Placebo**
HbA_{1c} (%)	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‡)	-0,48	0,12	-0,61	0,18
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-0,60§		-0,79§	
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	69 (35,8)	16 (15,5)	93 (40,6)	41 (16,8)
Categoria de HbA_{1c} no período basal				
HbA_{1c} (%) ≥9% no período basal	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‡)	-0,83	0,37	-1,27	0,25
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-1,20		-1,52	
HbA_{1c} (%) ≥8% a <9% no período basal	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‡)	-0,42	0,19	-0,64	0,16
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-0,61		-0,80	
HbA_{1c} (%) <8% no período basal	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‡)	-0,42	0,02	-0,40	0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-0,44		-0,57	

† População de todos os pacientes tratados (análise de intenção de tratar).
‡ Média de quadrados mínimos ajustada pela terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
§ 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 *mellitus* Tipo 2†

	Estudo de 18 Semanas		Estudo de 24 Semanas	
	JANUVIA® 100 mg	**Placebo**	**JANUVIA® 100 mg**	**Placebo**
Glicemia de jejum – GJ (mg/dL)	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§	
Glicemia pós-prandial – GPP – de 2 horas (mg/dL)	%	%	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§	
Peso corporal (kg)¶	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 (análise de intenção de tratar).
‡ Média de quadrados mínimos ajustada pela terapia antidiabética 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.

Estudos adicionais 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^2, HbA_{1c} média de 7,6% e GJ média de 163 mg/dL. Após 12 semanas, JANUVIA® proporcionou redução de 1,05% na HbA_{1c} 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 *mellitus* 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 insuficiência renal terminal 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_{1c} 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 Inicial Combinada com Metformina
No total, 1.091 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado com dieta e exercícios participaram de um estudo fatorial de 24 semanas, randômico, duplo-cego, controlado com placebo e projetado para determinar o perfil de segurança e a eficácia do tratamento inicial combinado de sitagliptina com metformina. Números de pacientes aproximadamente iguais foram distribuídos de forma randômica para receber tratamento inicial com placebo, 100 mg de sitagliptina (JANUVIA®) uma vez ao dia, 500 mg ou 1.000 mg de metformina duas vezes ao dia, ou 50 mg de sitagliptina em associação com 500 mg ou 1.000 mg de metformina duas vezes ao dia.

O tratamento inicial combinado de sitagliptina com metformina proporcionou melhora significativa na HbA_{1c}, GJ, e GPP de 2 horas em comparação com placebo, com metformina em monoterapia, e com sitagliptina em monoterapia (p< 0,001; Tabela 3). Uma melhora da GJ, com redução da GJ quase máxima, foi obtida em 3 semanas (o primeiro ponto avaliado após o início do tratamento) e se manteve ao longo de todo o estudo de 24 semanas. Medidas da função da célula beta, HOMA-β e da razão pro-insulina para insulina, também demonstraram maior melhora com a coadministração de sitagliptina e metformina comparada a cada monoterapia isolada. Os efeitos lipídicos foram geralmente neutros. A redução no peso corporal nos grupos que receberam sitagliptina em combinação com metformina foi semelhante a dos grupos que receberam metformina isolaladamente ou placebo. As reduções médias da HbA_{1c} em relação ao período basal comparadas com o placebo foram maiores para pacientes com valores iniciais de HbA_{1c}mais altos. A melhora de HbA_{1c} foi geralmente consistente através dos subgrupos definidos por sexo, idade, raça, ou IMC no período basal. As principais reduções de HbA_{1c} em relação ao período basal para pacientes sem uso de um agente antidiabético no início do estudo foram 100 mg/dia -1,06%; metformina 500 mg 2x/dia, -1,09%; metformina 1.000 mg 2x/dia, -1,24%; sitagliptina 50 mg 2x/dia com metformina 500 mg 2x/dia, -1,59%; e sitagliptina 50 mg 2x/dia com metformina 1.000 mg 2x/dia, -1,94%; e entre pacientes que receberam placebo, -0,17%.

Tabela 3
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas) Para Sitagliptina e Metformina, Isoladamente e em Combinação como Terapia Inicial[†]

	Placebo	**Sitagliptina (JANUVIA®) 100 mg 1x/dia**	**Metformina 500 mg 2x/dia**	**Sitagliptina 50 mg 2x/dia + Metformina 500 mg 2x/dia**	**Metformina 1.000 mg 2x/dia**	**Sitagliptina 50 mg 2x/dia + Metformina 1.000 mg 2x/dia**
HbA_{1c} (%)	**N = 165**	**N = 175**	**N = 178**	**N = 183**	**N = 177**	**N = 178**
Período basal (média)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Alteração em relação ao período basal (média ajustada[‡])	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡])	-	-0,83[§]	-0,99[§]	-1,57[§]	-1,30[§]	-2,07[§]
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
GJ (mg/dL)	**N = 169**	**N = 178**	**N = 179**	**N = 183**	**N = 179**	**N = 180**
Período basal (média)	196,3	201,4	205,2	203,9	197,0	196,7
Alteração em relação ao período basal (média ajustada[‡])	5,8	-17,5	-27,3	-47,1	-29,3	-63,9
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡])	-	-23,3[§]	-33,1[§]	-52,9[§]	-35,1[§]	-69,7[§]
GPP de 2 horas (mg/dL)	**N = 129**	**N = 136**	**N = 141**	**N = 147**	**N = 138**	**N = 152**
Período basal (média)	276,8	285,4	292,7	291,8	283,4	286,9
Alteração em relação ao período basal (média ajustada[‡])	0,3	-51,9	-53,4	-92,5	-78,0	-116,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡])		-52,2[§]	-53,7[§]	-92,8[§]	-78,3[§]	-116,9[§]
Peso Corporal (kg)[‖]	**N = 167**	**N = 175**	**N = 179**	**N = 184**	**N = 175**	**N = 178**
Período basal (média)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Alteração em relação ao período basal (média ajustada[‡])	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡])		0,9[¶]	0,1[#]	0,4[#]	-0,1[#]	-0,3[#]

[†] População de Todos os Pacientes Tratados (análise de intenção-de-tratamento).
[‡] Quadrados mínimos médios ajustados para status da terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
[§] p<0,001 em comparação com o placebo.
[‖] População de Todos os Pacientes conforme o Tratamento (APaT), excluindo dados seguintes a terapia glicêmica de resgate.
[¶] p=0,005 em comparação com o placebo.
[#]=Não estatisticamente significativo (p≥0,05) em comparação com o placebo.

Além disso, este estudo incluiu pacientes (N=117) com hiperglicemia mais grave (HbA_{1c} >11% ou glicemia de jejum >280 mg/dL) tratados em esquema aberto com sitagliptina 50 mg e metformina 1000 mg duas vezes ao dia. Nesse grupo de pacientes, o valor médio de HbA_{1c} no período basal foi de 11,15%, de GJ foi de 314,4 mg/dL, GPP 2 horas foi de 441,0 mg/dL. Após 24 semanas, foram observadas reduções em relação ao período basal de -2,94% para HbA_{1c}, -126,7 mg/dL para GJ, e -207,9 mg/dL para GPP de 2 horas. Nesta coorte aberta, observou-se aumento modesto de peso corporal de 1,3 kg ao final de 24 semanas.

Terapia Aditiva Combinada com Metformina
Um total de 701 pacientes com diabetes *mellitus* 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 100 mg de JANUVIA® ou placebo, em dose única diária.

Em combinação com a metformina, JANUVIA® proporcionou melhora significativa da HbA_{1c}, da GJ e da GPP de 2 horas em comparação com a associação de placebo e metformina (Tabela 4). A melhora da HbA_{1c} em comparação com o placebo não foi afetada pelos níveis de HbA_{1c} no período basal, terapia antidiabética 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-BETA). Em comparação a pacientes que receberam placebo, os pacientes que receberam JANUVIA® demonstraram leve diminuição de colesterol total, colesterol não HDL e triglicérides. Foi observada redução semelhante do peso corporal em ambos os grupos de tratamento.

Tabela 4
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas) para JANUVIA® como Terapia Aditiva Combinada com Metformina†

	JANUVIA® 100 mg + Metformina	**Placebo + Metformina**
HbA_{1c} (%)	**N= 453**	**N= 224**
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 (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	213 (47,0)	41 (18,3)
Glicemia de jejum – GJ (mg/dL)	**N= 454**	**N= 226**
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§	
Glicemia pós-prandial – GPP – de 2 horas (mg/dL)	**N= 387**	**N= 182**
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§	
Peso corporal (kg)¥	**N= 399**	**N= 169**
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 (análise de intenção de tratar).
‡ Média de quadrados mínimos ajustada pela terapia antidiabética 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.

Estudo Controlado Com Agente Ativo - Glipizida
A manutenção prolongada do efeito anti-hiperglicêmico foi avaliada em um estudo de 52 semanas, duplo-cego e controlado com glipizida que incluiu pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controle glicêmico inadequado com monoterapia com metformina ≥1.500 mg/dia. Neste estudo, os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber adição de JANUVIA® 100 mg/dia (N=588) ou glipizida (N=584) por 52 semanas. Os pacientes aos quais foi administrada glipizida receberam uma dose inicial de 5 mg/dia, titulada posteriormente de forma eletiva pelo pesquisador até que se obtivesse GJ-alvo <110 mg/dL, sem hipoglicemia significativa, durante as 18 semanas seguintes. Foi permitida uma dose máxima de 20 mg/dia para otimizar o controle glicêmico. Em seguida, a dose de glipizida deveria ser mantida constante. A dose média de glipizida após o período de titulação foi de 10,3 mg ao dia.

Ambos os tratamentos resultaram em melhora estatisticamente significativa do controle glicêmico em relação ao período basal. Após 52 semanas, a redução de HbA_{1c} em relação ao período basal foi de 0,67% para JANUVIA® 100 mg/dia e 0,67% para glipizida, confirmando a eficácia comparável dos dois agentes. A redução da GJ foi de 10,0 mg/dL para JANUVIA® e 7,5 mg/dL para a glipizida. Em uma análise *post-hoc*, os pacientes com HbA_{1c} mais alta no período basal (≥9%), em ambos os grupos, apresentaram maiores reduções de HbA_{1c} (JANUVIA®, -1,68%; glipizida, -1,76%). Nesse estudo, a razão pró-insulina:insulina, indicadora de eficiência da síntese e liberação de insulina, melhorou com JANUVIA® e piorou com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia no grupo JANUVIA® (4,9%) foi significativamente menor que no grupo glipizida (32,0%). Os pacientes tratados com JANUVIA® apresentaram redução média significativa do peso corporal em relação ao período basal em comparação com ganho de peso significativo nos pacientes que receberam glipizida (-1,5 kg vs. +1,1 kg).

Terapia Inicial Combinada com Pioglitazona
Um total de 520 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, inadequadamente controlados com dieta e exercícios, participaram de um estudo de 24 semanas, randômico, duplo-cego e projetado para determinar a eficácia de JANUVIA® como terapia inicial combinada com pioglitazona. Números aproximadamente iguais de pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber tratamento inicial combinado com JANUVIA® 100 mg/dia e pioglitazona 30 mg/dia, ou monoterapia com 30 mg/dia de pioglitazona.
O tratamento inicial com a combinação de JANUVIA® e pioglitazona proporcionou melhora significativa da HbA_{1c}, glicemia de jejum (GJ) e glicemia pós-prandial (GPP) de 2 horas quando comparada à monoterapia de pioglitazona (Tabela 5). Em uma análise de subgrupos pré-definida, pacientes com HbA_{1c} basal >10% apresentaram redução da HbA_{1c} de -3,00% no grupo que recebeu JANUVIA® com pioglitazona, e -2,06% no grupo que recebeu apenas pioglitazona. Em pacientes com HbA_{1c} basal <10%, as reduções foram de -1,99% e -1,14% nos dois grupos, respectivamente. A melhora da HbA_{1c} foi geralmente consistente através dos subgrupos definidos por gênero, idade, raça, IMC basal, ou duração da doença. Os índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) e sensibilidade à insulina (QUICKI) demonstraram melhora semelhante em ambos os grupos. A melhora nas medidas da função da célula beta após refeições foi maior com a coadministração de JANUVIA® e pioglitazona em comparação à pioglitazona isoladamente. Os pacientes que receberam JANUVIA® com pioglitazona apresentaram leve aumento no peso corporal se comparados àqueles que receberam pioglitazona. As alterações nos parâmetros lipídicos estão resumidas na Tabela 6.

Tabela 5
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas)
Para JANUVIA® em Combinação com Pioglitazona como Terapia Inicial ou Pioglitazona em Monoterapia†

	JANUVIA® 100 mg + Pioglitazona	**Pioglitazona**
HbA_{1c} (%)	**N = 251**	**N = 246**
Período basal (média)	9.50	9.44
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-2.38	-1.49
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada‡)	-0.89§	
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1C} <7%	151 (60%)	68 (28%)
GJ (mg/dL)	**N = 256**	**N = 253**
Período basal (média)	203.3	200.7
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-63.0	-40.2
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada‡)	-22.8§	
GPP - 2-horas (mg/dL)	**N = 216**	**N = 211**
Período basal (média)	282.7	284.1
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-113.6	-68.9
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada‡)	-44.7§	
Peso Corporal (kg) ‖	**N = 232**	**N = 218**
Período basal (média)	80.4	80.7
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	3.0	1.9
Diferença em relação à pioglitazona (média ajustada‡)	1.1¶	

† População de todos os pacientes tratados (análise de intenção de tratar).
‡ Média de quadrados mínimos ajustada pelo período basal..
§ p<0,001 em comparação com pioglitazona.
‖ Todos os pacientes como população tratada (TPcT).
¶ p<0,01 em comparação com pioglitazona.

Tabela 6
Parâmetros Lipídicos na Visita Final (Estudo de 24 Semanas)
Para JANUVIA® em Combinação com Pioglitazona como Terapia Inicial e Pioglitazona em Monoterapia†

	JANUVIA® 100 mg + Pioglitazona	**Pioglitazona**
Triglicérides (mg/dL)	**N = 237**	**N = 231**
Período basal (média)	165.0	163.0
Porcentagem de alteração em relação ao período basal (média %)(95% CI)	-19.9 (-24.8, -15.1)	-12.0 (-17.5, -6.6)
Diferença em relação a pioglitazona (média %)	-7.6‡	
HDL-C (mg/dL)	**N = 236**	**N = 231**
Período basal (média)	42.5	43.0
Porcentagem de alteração em relação ao período basal (média ajustada %)(95% CI)	11.3 (8.6, 13.9)	12.1 (9.5, 14.8)
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada %)	-0.8‖	
LDL-C (mg/dL)	**N = 217**	**N = 217**
Período basal (média)	127.0	129.1
Porcentagem de alteração em relação ao período basal (média ajustada %)(95% CI)	2.8 (-1.4, 7.0)	3.1 (-1.1, 7.3)
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada %)	-0.3‖	
Colesterol Total (mg/dL)	**N = 237**	**N = 231**
Período basal (média)	207.2	208.6
Porcentagem de alteração em relação ao período basal (média ajustada %)(95% CI)	-0.2 (-2.3, 2.0)	1.6 (-0.6, 3.7)
Diferença em relação a pioglitazona (média ajustada %)	-1.7‖	

† População de todos os pacientes tratados (análise de intenção de tratar).
‡ p<0,05 em comparação com pioglitazona.
§ Média de quadrados mínimos ajustada pelo período basal.
‖ Estatisticamente não significante (p≥0.05) em comparação com pioglitazona.

Terapia Aditiva Combinada com Pioglitazona
Um total de 353 pacientes com diabetes melliltus 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_{1c} e glicemia de jejum.

Em combinação com a pioglitazona, JANUVIA® proporcionou melhoras significativas da HbA_{1c} e da GJ em comparação com o placebo associado à pioglitazona (Tabela 7). A melhora da HbA_{1c} em comparação com o placebo não foi afetada pela HbA_{1c} no período basal, terapia antidiabética 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). Em comparação com pacientes que receberam placebo, os pacientes que receberam JANUVIA® demonstraram redução discreta de triglicérides. Não houve diferença significativa entre JANUVIA® e placebo na alteração do peso corporal.

Tabela 7
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas) para JANUVIA® como Terapia Aditiva Combinada com Pioglitazona†

	JANUVIA® 100 mg + Pioglitazona	**Placebo + Pioglitazona**
HbA_{1c} (%)	**N= 163**	**N= 174**
Período basal (média)	8,05	8,00
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,85	-0,15
Diferença em relação ao placebo + pioglitazona (média ajustada‡)	-0,70§	
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	74 (45,4)	40 (23,0)
Glicemia de jejum - GJ (mg/dL)	**N= 163**	**N= 174**
Período basal (média)	168,3	165,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-16,7	1,0
Diferença em relação à ao placebo + pioglitazona (média ajustada‡)	-17,7§	
Peso corporal (kg)¥	**N= 133**	**N= 136**
Período basal (média)	90,0	85,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	1,8	1,5
Diferença em relação ao placebo + pioglitazona (média ajustada‡)	0,2¶	

† População de todos os pacientes tratados (análise de intenção de tratar).
‡ Média de quadrados mínimos ajustada pela terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
§ p< 0,001 em comparação com o placebo + pioglitazona.
¥ População de todos os pacientes conforme o tratamento, excluindo dados posteriores a terapia glicêmica de resgate.
¶ Não estatisticamente significativo (p≥ 0,05) em comparação com o placebo + pioglitazona.

Terapia Aditiva Combinada com Glimepirida ou com Glimepirida e Metformina
No total, 441 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 participaram de um estudo de 24 semanas, randômico, duplo-cego e controlado com placebo projetado para determinar a eficácia de JANUVIA® em combinação com glimepirida (≥4 mg/dia) ou com glimepirida e metformina (≥1.500 mg/dia). Os pacientes foram distribuídos de forma randômica para receber adição de 100 mg de JANUVIA® ou placebo, administrados uma vez ao dia. Os desfechos glicêmicos avaliados incluíram HbA_{1c} e glicemia de jejum.

Em combinação com glimepirida ou com glimepirida e metformina, JANUVIA® proporcionou melhoras significativas de HbA_{1c} e GJ em comparação com placebo (Tabela 8). Na população total do estudo (tanto pacientes que receberam glimepirida como pacientes que receberam glimepirida e metformina), observou-se redução da HbA_{1c} em relação ao período basal em comparação com placebo de -0,74% e de GJ de -20,1 mg/dL. A melhora da HbA_{1c} em comparação com placebo foi geralmente consistente através dos subgrupos definidos por sexo, idade, raça, IMC basal, tempo desde o diagnóstico do diabetes, presença de síndrome metabólica, ou índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou secreção de insulina (HOMA-β). Os pacientes tratados com JANUVIA® apresentaram aumento modesto de peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

Tabela 8
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 Semanas)
Para JANUVIA® em Terapia Aditiva Combinada com Glimepirida ou com Glimepirida e Metformina†

	JANUVIA® 100 mg + Glimepirida	**Placebo + Glimepirida**	**JANUVIA® 100 mg + Glimepirida + Metformina**	**Placebo + Glimepirida + Metformina**
HbA_{1c} (%)	**N = 102**	**N = 103**	**N = 115**	**N = 105**
Período basal (média)	8,41	8,46	8,27	8,28
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,30	0,27	-0,59	0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-0,57§		-0,89§	
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	11 (10,8)	9 (8,7)	26 (22,6)	1 (1,0)
GJ (mg/dL)	**N = 104**	**N = 104**	**N = 115**	**N = 109**
Período basal (média)	183,5	184,6	179,3	178,9
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-0,9	18,4	-7,8	12,9
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	-19,3¶		-20,7§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 76**	**N = 73**	**N = 102**	**N = 74**
Período basal (média)	85,7	81,5	86,5	84,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	1,1	0,0	0,4	-0,7
Diferença em relação ao placebo (média ajustada‡)	1,1#		1,1††	

† População de Todos os Pacientes Tratados (análise de intenção de tratamento).
‡ Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
§ p<0,001 em comparação com placebo.
‖ População de Todos os Pacientes conforme o Tratamento (APaT), excluindo dados posteriores a terapia glicêmica de resgate.
¶ p=0,003 comparado ao placebo.
# p=0,016 comparado ao placebo.
†† p=0,007 comparado ao placebo.

Terapia Aditiva Combinada com Metformina e Rosiglitazona
No total, 262 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 participaram de um estudo de 54 semanas, randômico, duplo-cego e controlado com placebo projetado para determinar a eficácia de JANUVIA® em combinação com metformina e rosiglitazona. Os pacientes com controle glicêmico inadequado que receberam esquema estável de metformina (≥1.500 mg/dia) e rosiglitazona (≥4 mg/dia) foram distribuídos de forma randômica para receber adição de 100 mg de JANUVIA® ou placebo, administrado uma vez ao dia. Os parâmetros glicêmicos foram avaliados no início do estudo e na 18ª e 54ª semanas.

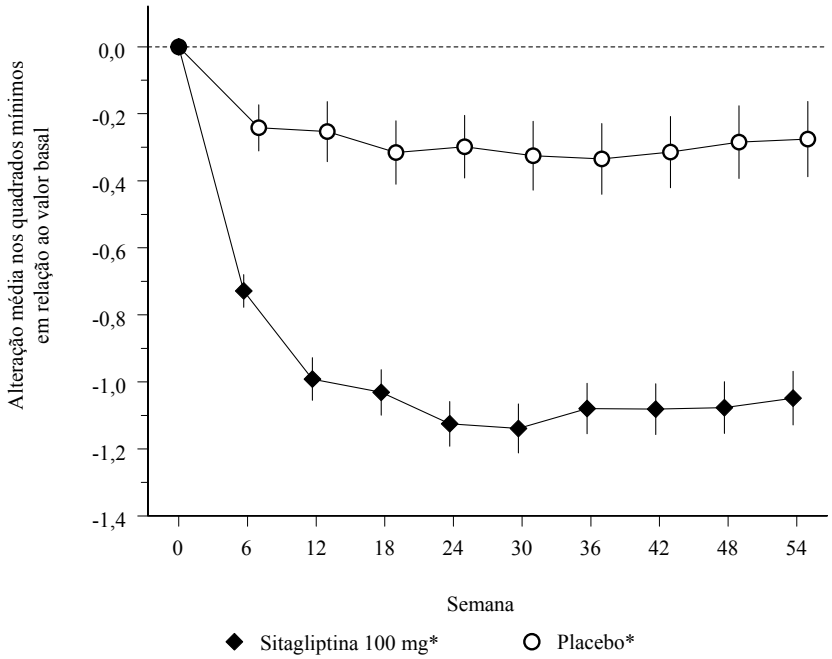
Em combinação com metformina e rosiglitazona, JANUVIA® proporcionou melhora significativa da HbA_{1c}, GJ e GPP de 2 horas em comparação com placebo com metformina e rosiglitazona (Tabela 9, Figura 1) na 18ª semana, com melhora mantida até o final do estudo. Os efeitos lipídicos foram geralmente neutros. Não houve diferença significativa entre JANUVIA® e placebo na alteração de peso corporal.

Tabela 9
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Semana 18 e Semana 54 (Visita Final) Para JANUVIA® em Terapia Aditiva Combinada com Metformina e Rosiglitazona†

	Semana 18		Semana 54	
	JANUVIA® 100 mg + Metformina + Rosiglitazona	**Placebo + Metformina + Rosiglitazona**	**JANUVIA® 100 mg + Metformina + Rosiglitazona**	**Placebo + Metformina + Rosiglitazona**
HbA_{1c} (%)	**N = 168**	**N = 88**	**N = 168**	**N = 88**
Período basal (média)	8,81	8,73	8,81	8,73
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-1,03	-0,31	-1,05	-0,28
Diferença em relação ao placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada‡)	-0,72§		-0,77§	
Pacientes (%) que atingiram A1C <7%	37 (22%)	8 (9%)	44 (26%)	12 (14%)
GJ (mg/dL)	**N = 169**	**N = 89**	**N = 169**	**N = 89**
Período basal (média)	182,1	183,5	182,1	183,5
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-30,7	-11,7	-28,0	-10,7
Diferença em relação ao placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada‡)	-19,0§		-17,4§	
GPP de 2 horas (mg/dL)	**N = 142**	**N = 75**	**N = 147**	**N = 77**
Período basal (média)	257,8	249,5	256,6	247,7
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	-59,9	-22,0	-50,7	-16,6
Diferença em relação ao placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada‡)	-37,9§		-34,1§	
Peso Corporal (kg)‖	**N = 157**	**N = 79**	**N = 115**	**N = 40**
Período basal (média)	82,1	87,0	82,0	85,6
Alteração em relação ao período basal (média ajustada‡)	0,5	0,2	1,9	1,3
Diferença em relação ao placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada‡)	0,3¶		0,6¶	

† População de Todos os Pacientes Tratados (análise de intenção de tratamento).
‡ Médias de quadrados mínimos ajustadas pela terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
§ p<0,001 em comparação com placebo + metformina + rosiglitazona.
‖ População de Todos os Pacientes conforme o Tratamento (APaT), excluindo dados posteriores a terapia glicêmica de resgate.
¶ Não estatisticamente significativo (p≥0,05) em comparação com placebo + metformina + rosiglitazona.

Figura 1: Alteração Média em Relação ao Período Basal para HbA_{1c} (%) Durante 54 Semanas em um Estudo de JANUVIA® como Terapia Aditiva em Pacientes Inadequadamente Controlados com Metformina e Rosiglitazona†



† População de Todos os Pacientes Tratados; Média de Quadrados mínimos ajustada para terapia antidiabética anterior e valor basal (barras de erro = erro-padrão).
* Adicionada à terapia em andamento com metformina e rosiglitazona.

Terapia Aditiva Combinada à Insulina (associada ou não com metformina)
Um total de 641 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 participaram de um estudo de 24 semanas, randômico, duplo-cego e controlado com placebo projetado para determinar a eficácia de JANUVIA® como terapia aditiva combinada com insulina (associada ou não com metformina). Os pacientes que recebiam insulina pré-mistura, de longa ação ou de ação intermediária, em associação ou não com metformina (≥1.500 mg por dia) foram distribuídos de forma randômica para receber adição de 100 mg de JANUVIA® ou placebo, administrados uma vez ao dia. Os desfechos glicêmicos avaliados incluíram HbA_{1c}, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas.

Em combinação com insulina (com ou sem metformina), JANUVIA® proporcionou melhora significativa de HbA_{1c}, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas em comparação ao placebo (Tabela 10). A melhora da HbA_{1c} em comparação ao placebo foi geralmente consistente através dos subgrupos definidos por gênero, idade, raça, IMC basal, tempo desde diagnóstico de diabetes, presença de síndrome metabólica, e índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) e secreção de insulina (HOMA-β). Não houve diferença significativa entre JANUVIA® e placebo na alteração de peso corporal.

Tabela 10
Parâmetros Glicêmicos e Peso Corporal na Visita Final (Estudo de 24 semanas) para JANUVIA® como Terapia Aditiva Combinada com Insulina ou com Insulina e Metformina†

	JANUVIA® 100 mg + Insulina (+/- Metformina)	**Placebo + Insulina (+/- Metformina)**
HbA_{1c} (%)	**N = 305**	**N = 312**
Período basal (média)	8.72	8.64
Alteração com relação ao período basal (média ajustada‡)	-0.59	-0.03
Diferença com relação ao placebo (média ajustada‡,§)	-0.56‖	
Pacientes (%) que atingiram HbA_{1c} <7%	39 (12.8)	16 (5.1)
GJ (mg/dL)	**N = 310**	**N = 313**
Período basal (média)	175.8	179.1
Alteração com relação ao período basal (média ajustada‡)	-18.5	-3.5
Diferença com relação ao placebo (média ajustada‡,§)	-15.0‖	
GPP de 2 horas (mg/dL)	**N = 240**	**N = 257**
Período basal (média)	290.9	292.1
Alteração com relação ao período basal (média ajustada‡)	-30.9	5.2
Diferença com relação ao placebo (média ajustada‡,§)	-36.1‖	
Peso Corporal (kg)¶	**N = 266**	**N = 266**
Período basal (média)	86.6	87.4
Alteração com relação ao período basal (média ajustada‡)	0.1	0.1
Diferença com relação ao placebo (média ajustada‡,§)	0.0#	

† População de Todos os Pacientes Tratados (análise de intenção para tratar).
‡ Média ajustada dos quadrados mínimos para o uso de metformina na visita 1 (sim/não), uso de insulina na visita 1 (pré-mistura vs. não pré-mistura [intermediária ou longa duração]), e valor basal.
§ Tratamento por interação de estrato não foi significante (p>0,10) para estrato de metformina e para estrato de insulina.
‖ p<0,001 comparação com o placebo.
¶ População de todos os pacientes como tratados (TPcT) excluindo dados posteriores a terapia de resgate glicêmico.
# Estatisticamente não significantes (p≥0,05) em comparação ao placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os comprimidos de JANUVIA® contêm sitagliptina, um inibidor potente e seletivo ativo por via oral da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

Mecanismo de ação

JANUVIA® pertence a uma classe de agentes antidiabéticos orais denominada inibidores da DPP-4, que melhoram o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 por meio do aumento dos níveis de hormônios incretina ativos. Os hormônios incretina, inclusive o GLP-1 (peptídeo-1 glucagon símile) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose), 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 pelas células β-pancreáticas 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 *mellitus* tipo 2 demonstrou melhorar a responsividade das células β à glicose circulante estimulando a biossíntese e a liberação de insulina. Com níveis de insulina mais altos, aumenta a captação tecidual de glicose. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon pelas células α-pancreáticas. A redução das concentrações de glucagon, associada a níveis mais altos de insulina, resulta em redução da produção hepática de glicose e consequente redução da glicemia. Os efeitos do GLP-1 e GIP são dependentes da glicose tal que 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. Tanto para o GLP-1 como para o GIP, o estímulo à secreção de insulina ocorre quando a glicemia encontra-se acima das concentrações normais. Além disso, O GLP-1 não impede 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 pela DPP-4, aumentando consequentemente 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 *mellitus* tipo 2 com hiperglicemia, essas alterações nos níveis de insulina e de glucagon resultam em níveis mais baixos de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e concentrações mais baixas de glicemia de jejum e pós-prandial. Esse mecanismo dependente da glicose é diferente do mecanismo observado com as sulfonilureias, com a qual a insulina é liberada mesmo quando os níveis de glicose estão baixos, o que pode levar à hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e em indivíduos normais. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Farmacocinética

A farmacocinética da sitagliptina foi amplamente caracterizada em indivíduos sadios e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Após a administração de uma dose de 100 mg por via oral a voluntários sadios, 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 sadios, 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 ($t_{½}$) 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 intraindividuais e interindividuais para a AUC da sitagliptina foram pequenos (5,8% e 15,1%). A farmacocinética da sitagliptina foi, em geral, semelhante em voluntários sadios e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.
Absorção: a biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87%. Uma vez que a coadministração de uma refeição rica em gordura com JANUVIA® não exerceu efeito na farmacocinética, JANUVIA® pode ser administrado com ou sem alimentos.
Distribuição: após a administração de uma dose única de 100 mg de sitagliptina por via intravenosa a voluntários sadios, 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 da 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 sadios, aproximadamente 100% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13%) ou na urina (87%) uma semana após a administração. A $t_{½}$ 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 sadios utilizados como grupo 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 Crockcroft-Gault:

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

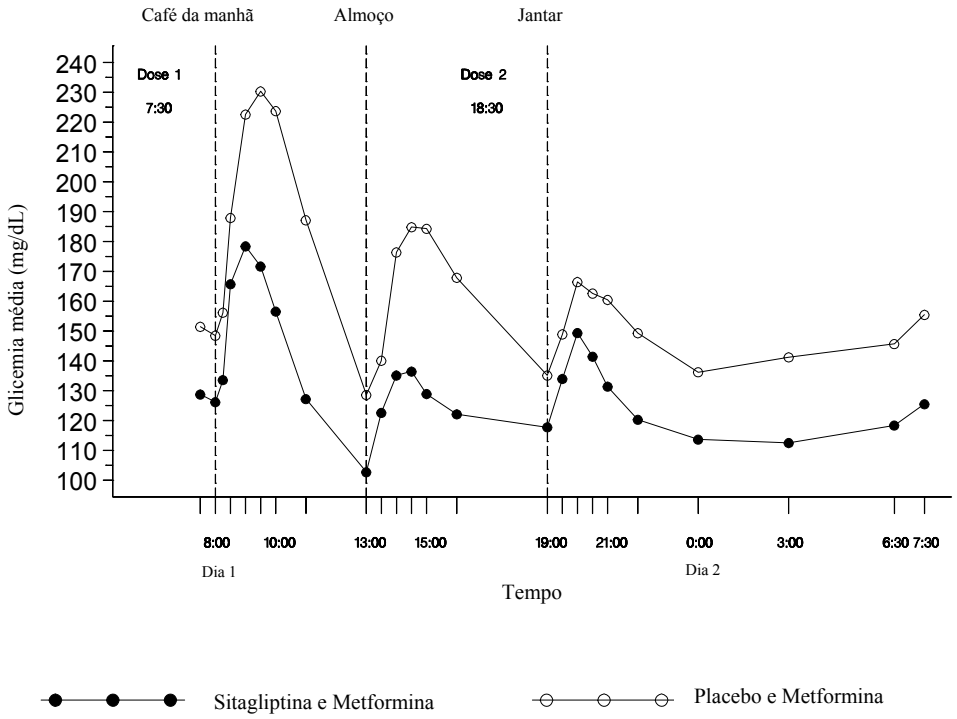
Os pacientes com insuficiência renal leve não apresentaram aumento clinicamente significativo das concentrações plasmáticas da sitagliptina em comparação com os voluntários sadios de controle. Em comparação com os voluntários sadios de controle, observou-se aumento de aproximadamente 2 vezes na AUC plasmática da sitagliptina em pacientes com insuficiência renal moderada e aumento de aproximadamente 4 vezes em pacientes com insuficiência renal grave e naqueles com IRT em hemodiálise. A sitagliptina foi modestamente removida por hemodiálise (13,5% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciando-se 4 horas após a dose). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina semelhantes às observadas em pacientes com função renal normal, recomenda-se doses mais baixas para pacientes com insuficiência renal moderada e grave, bem como para pacientes com IRT e necessidade de hemodiálise (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **Pacientes com Insuficiência Renal**).

Insuficiência hepática: após a administração de uma dose única de 100 mg de JANUVIA® a pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média e a $C_{máx}$ da sitagliptina aumentaram aproximadamente 21% e 13%, respectivamente, em comparação aos controles pareados sadios. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.
Não é necessário ajuste posológico de JANUVIA® para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.
Não existe experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh >9). No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não se espera que a insuficiência hepática grave afete a farmacocinética da sitagliptina.
Idosos: não é necessário ajuste posológico com base na idade. A idade não exerceu impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise da farmacocinética populacional dos dados de estudos fases I e II. Os voluntários idosos (65 a 80 anos de idade) apresentaram concentrações plasmáticas da sitagliptina aproximadamente 19% mais altas em comparação com os voluntários mais jovens.
Pacientes pediátricos: não foram conduzidos estudos com JANUVIA® em pacientes pediátricos.
Sexo: não é necessário ajuste posológico com base no sexo. O sexo não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise de farmacocinética populacional dos dados de estudos fases I e II.
Raça: não é necessário ajuste posológico com base na raça. A raça não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise de farmacocinética populacional dos dados de estudos fases I e II, que incluíram voluntários brancos, hispânicos, negros, asiáticos e de outros grupos raciais.
Índice de Massa Corporal (IMC): não é necessário ajuste posológico com base no IMC. O índice de massa corporal não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise de farmacocinética populacional dos dados de estudos fases I e II.
Diabetes *mellitus* tipo 2: a farmacocinética da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 é, em geral, semelhante à de voluntários sadios.

Farmacodinâmica
Geral: em pacientes com diabetes tipo 2, a administração de doses únicas de JANUVIA® por via oral leva à inibição da atividade enzimática da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) por um período 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 glicêmicos após uma sobrecarga oral de glicose ou refeição.
Em um estudo que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados 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

sitagliptina (50 mg duas vezes ao dia) em combinação com metformina em relação aos observados entre os pacientes que receberam placebo e metformina (veja Figura 2).

Figura 2: Perfil de Glicose Plasmática nas 24 Horas após Tratamento de Quatro Semanas com Sitagliptina 50 mg duas vezes ao dia e Metformina ou Placebo e Metformina



Nos estudos clínicos fase III, com duração de 18 e 24 semanas, o tratamento com 100 mg/dia de JANUVIA® em pacientes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente a função das células beta, conforme determinado por vários marcadores, inclusive HOMA-BETA (modelo de avaliação da homeostase – função das células beta), razão pró-insulina:insulina e medidas de responsividade das células beta ao teste de tolerância à refeição com mensuração periódica.

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.

Em um estudo randômico, controlado com placebo, duplo-cego, duplo-simulado, cruzado, com quatro períodos e que incluiu voluntários adultos saudáveis, os efeitos sobre a concentração plasmática pós-prandial de GLP-1 ativo e total e de glicose após a co-administração de sitagliptina com metformina foram comparados aos efeitos após a administração de sitagliptina isoladamente, metformina isoladamente, ou placebo, cada qual administrado por dois dias. A concentração média ponderada incremental de GLP-1 nas 4 horas pós-prandiais aumentaram em aproximadamente 2 vezes tanto após a administração da sitagliptina isoladamente, como após metformina isoladamente, em comparação com o placebo. Os efeitos sobre a concentração de GLP-1 ativo após a co-administração de sitagliptina e metformina foram aditivos, com aumento da concentração de GLP-1 ativo em aproximadamente 4 vezes em comparação com o placebo. A sitagliptina isoladamente aumentou apenas as concentrações de GLP-1 ativo, refletindo a inibição de DPP-4, ao passo que a metformina isoladamente aumentou a concentração de GLP-1 ativo e total em um grau semelhante. Esses dados são consistentes com os diferentes mecanismos para o aumento das concentrações de GLP-1 ativo. Os resultados do estudo também demonstraram que a sitagliptina, mas não a metformina, aumenta as concentrações de GIP ativo.

Nos estudos que envolveram voluntários sadios, JANUVIA® não diminuiu a glicemia nem causou hipoglicemia, o que sugere que as ações insulinotrópicas 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, betabloqueadores e diuréticos), a coadministração 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: em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, 79 voluntários sadios 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 *mellitus* 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES
JANUVIA® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes. (Veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Reações de Hipersensibilidade** e **REAÇÕES ADVERSAS**, **Experiência Pós-Comercialização**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
JANUVIA® não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Pancreatite: na experiência pós-comercialização houve relatos de pancreatite aguda, incluindo pancreatite hemorrágica ou necrosante fatal e não fatal (veja **REAÇÕES ADVERSAS, Experiência Pós-comercialização**), em pacientes que tomaram sitagliptina. Como esses relatos são feitos voluntariamente a partir de uma população de tamanho indeterminado, em geral não é possível estimar a sua frequência de maneira confiável ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Os pacientes devem ser informados do sintoma característico da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. A resolução da pancreatite foi observada após a descontinuação do tratamento com sitagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, JANUVIA® e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos.

Uso em pacientes com insuficiência renal: JANUVIA® é excretado por via renal. Para atingir as concentrações plasmáticas de JANUVIA® semelhantes às de pacientes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas para pacientes com insuficiência renal moderada e grave, bem como para pacientes com IRT com necessidade de hemodiálise ou diálise peritoneal. (Veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Pacientes com Insuficiência Renal**).

Hipoglicemia na combinação com uma sulfonilureia ou com insulina: nos estudos clínicos de JANUVIA® como monoterapia e como parte da terapia combinada com agentes não conhecidos por causar hipoglicemia (ex. metformina ou agonistas do PPARγ (tiazolidinedionas)), a incidência de hipoglicemia relatada com JANUVIA® foi semelhante à observada em pacientes que recebiam placebo.
A exemplo de outros agentes anti-hiperglicêmicos, quando JANUVIA® foi utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, a incidência de hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou insulina foi maior em relação ao placebo (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Portanto, para reduzir o risco de hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou insulina, deve-se considerar a redução da dose de sulfonilureia ou insulina (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Reações de hipersensibilidade*:* após a comercialização, houve relatos de reações graves de hipersensibilidade em pacientes tratados com JANUVIA®. Essas reações incluem anafilaxia, angioedema e condições exfoliativas da pele, inclusive síndrome de Stevens-Johnson. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, geralmente não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer relação causal com a exposição ao medicamento. O início destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento com JANUVIA®, com alguns relatos após a primeira dose. Se houver suspeita de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar JANUVIA®, avaliar outras causas possíveis para o evento e instituir um tratamento alternativo para o diabetes. (Veja **CONTRAINDICAÇÕES** e **REAÇÕES ADVERSAS**, **Experiência Pós-Comercialização**).

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, foi observada discreta redução do peso corporal médio pré-desmame em ambos os sexos e ganho 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 antihiperglicêmicos orais, não é recomendado na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
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 lactantes.
Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de JANUVIA® em pacientes pediátricos com menos de 18 anos não foram estabelecidas.
Uso em idosos: nos estudos clínicos, a segurança e a eficácia de JANUVIA® em idosos (≥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 MODO DE USAR**, **Pacientes com insuficiência renal**).
Dirigir e operar máquinas: não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos de JANUVIA® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, não se espera que JANUVIA® afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
JANUVIA® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Avaliação *In Vitro* de Interações Medicamentosas:
A sitagliptina não inibe as isoenzimas do sistema do citocromo P450 (CIP) 3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 e não induz a isoenzima 3A4 desse sistema enzimático. A sitagliptina é um substrato da p-glicoproteína, mas não inibe o transporte de digoxina mediado por p-glicoproteína. Com base nesses resultados, considera-se improvável que a sitagliptina cause interações com outros fármacos que utilizem essas rotas metabólicas.
A sitagliptina não se liga em grande extensão às proteínas plasmáticas. Portanto, é muito baixa a propensão de que a sitagliptina participe de uma interação fármaco-fármaco clinicamente significativa que seja mediada pelo deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas.

Avaliação *In Vivo* de Interações Medicamentosas
Efeito da sitagliptina sobre outros fármacos
Nos estudos clínicos, como se descreve a seguir, a sitagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, da glibenclamida, da sinvastatina, da rosiglitazona, da varfarina ou dos anticoncepcionais orais, fornecendo evidências *in vivo* de baixa propensão a causar interações medicamentosas com substratos do citocromo P450 3A4, citocromo P450 2C8, citocromo P450 2C9 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 coadministração de doses múltiplas duas vezes ao dia de sitagliptina com metformina, um substrato do transportador orgânico catiônico, não alterou significativamente a farmacocinética da metformina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, portanto a sitagliptina não é um inibidor do transporte mediado pelo transportador orgânico catiônico.
Sulfonilureias: a farmacocinética de uma dose única de glibenclamida, um substrato do citocromo P450 2C9, não foi significativamente alterada em voluntários que receberam doses múltiplas de sitagliptina. Não são esperadas interações clinicamente significativas com outras sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida), as quais, a exemplo da glibenclamida, são eliminadas principalmente pelo citocromo P450 2C9.
Sinvastatina: a farmacocinética de uma dose única de sinvastatina, um substrato do citocromo P450 3A4, não foi alterada significativamente em voluntários que receberam doses múltiplas diárias de sitagliptina, portanto a sitagliptina não é um inibidor do metabolismo mediado pelo citocromo P450 3A4.
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 citocromo P450 2C8. Não são esperadas interações clinicamente significativas com a pioglitazona, porque o metabolismo da pioglitazona é mediado predominantemente pelo citocromo P450 2C8 ou pelo citocromo P450 3A4.
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 citocromo P450 2C9, esses dados também fundamentam a conclusão de que a sitagliptina não é um inibidor do citocromo P450 2C9.
Anticoncepcionais orais*:* a coadministração 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 $C_{máx}$ plasmática, 18%. Esses aumentos não são considerados clinicamente significativos.

Efeitos de outros fármacos sobre a sitagliptina
Os dados clínicos descritos abaixo sugerem que a sitagliptina não é passível de interações clinicamente significativas quando coadministrada com os seguintes medicamentos:
Metformina: a coadministração de doses múltiplas duas vezes ao dia de metformina com sitagliptina não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em pacientes com diabetes *mellitus* 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 coadministração 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 $C_{máx}$ 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: foram conduzidas análises de farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Os medicamentos concomitantes não causaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética da sitagliptina. Os medicamentos avaliados foram aqueles comumente administrados a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, inclusive agentes hipolipemiantes (p.ex., vastatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetários (p.ex., clopidogrel), anti-hipertensivos (p.ex., inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, hidroclorotiazida), analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides (p.ex., naproxeno, diclofenaco, celecoxibe), antidepressivos (p.ex., bupropiona, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (p.ex., cetirizina), inibidores da bomba de prótons (p.ex., omeprazol, lansoprazol) e medicamentos para disfunção erétil (p.ex., sildenafila).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Mantenha o medicamento em temperatura entre 15ºC e 30ºC. Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspecto físico:
- JANUVIA® 25 mg – comprimido revestido, rosa, circular, biconvexo, com a inscrição "221" de um lado e plano do outro;
- JANUVIA® 50 mg – comprimido revestido, bege claro, circular, biconvexo, com a inscrição "112" de um lado e plano do outro;
- JANUVIA® 100 mg – comprimido revestido, bege, circular, biconvexo, com a inscrição "277" de um lado e plano do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A dose recomendada de JANUVIA® é de 100 mg em dose única diária como monoterapia ou em terapia combinada com metformina, uma sulfonilureia, insulina (associada ou não com metformina), um agonista de PPARγ (tiazolidinedionas), metformina e uma sulfonilureia, ou metformina e um agonista de PPARγ. JANUVIA® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Quando JANUVIA® for usado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve-se considerar uma dose menor de sulfonilureia ou de insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou por insulina (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipoglicemia na combinação com uma sulfonilureia ou com insulina**).

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

Para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl ≥30 a <50 mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina >1,7 a ≤3,0 mg/dL em homens e >1,5 a ≤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 necessitam de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de JANUVIA® é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA® pode ser administrado independentemente dos horários da diálise.

Como há um ajuste de dose com base na função renal, recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento com JANUVIA® e periodicamente a partir de então.

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**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

JANUVIA® foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em terapia combinada e a descontinuação da terapia devido a eventos adversos clínicos também foi semelhante à observada com o placebo.

Em quatro estudos clínicos controlados com placebo, tanto em monoterapia (um estudo de 18 e outro de 24 semanas) como em tratamento combinado aditivo à metformina ou pioglitazona (ambos com duração de 24 semanas), 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®, dose que corresponde a duas vezes a recomendada.) Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido com incidência ≥1% em pacientes que receberam JANUVIA® 100 mg. Em geral, o perfil de segurança da dose diária de 200 mg/dia foi semelhante ao da dose de 100 mg/dia.
Em uma análise combinada preespecificada dos estudos acima, a incidência geral de eventos adversos de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA® 100 mg foi semelhante à observada com o placebo (1,2% vs. 0,9%, respectivamente). A incidência de eventos adversos gastrintestinais selecionados em pacientes que receberam cada uma das doses de JANUVIA® ou placebo foram: dor abdominal (JANUVIA®, 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,9%) e diarreia (3,0%, 2,3%).
Em todos os estudos, as reações adversas de hipoglicemia foram baseadas em todos os relatos de hipoglicemia sintomática; não foi solicitada necessariamante uma avaliação concomitante da glicemia.

Terapia Aditiva Combinada com uma Sulfonilureia: em um estudo de 24 semanas, controlado com placebo, de JANUVIA® 100 mg em combinação com glimepirida ou com glimepirida e metformina (JANUVIA®, N=222; placebo, N=219), a reação adversa relacionada ao medicamento relatada em ≥1% dos pacientes tratados com JANUVIA® e mais comumente do que em pacientes tratados com placebo foi hipoglicemia (JANUVIA®, 9,5%; placebo, 0,9%).

Terapia Aditiva Combinada com Metformina e um Agonista do PPARγ: em um estudo controlado com placebo de JANUVIA® 100 mg em combinação com metformina e rosiglitazona (JANUVIA®, N=170; placebo, N=92), as reações adversas relacionadas ao medicamento relatadas ao final da 18ª semana (avaliação primária) em ≥1% dos pacientes tratados com JANUVIA® e mais comumente do que em pacientes que receberam placebo foram: cefaleia (JANUVIA®, 2,4%; placebo, 0,0%), diarreia (1,8%; 1,1%), náuseas (1,2%; 1,1%), hipoglicemia (1,2%; 0,0%) e vômitos (1,2%; 0,0%).
Ao final da 54ª semana, as reações adversas relacionadas ao medicamento relatadas por ≥1% dos pacientes tratados com JANUVIA® e mais comumente do que em pacientes que receberam placebo foram: cefaleia (2,4%; 0,0%), hipoglicemia (2,4%; 0,0%), infecções do trato respiratório superior (1,8%; 0,0%), náuseas (1,2%; 1,1%), tosse (1,2%; 0,0%), infecções fúngicas cutâneas (1,2%; 0,0%), edema periférico (1,2%; 0,0%) e vômito (1,2%; 0,0%).

Terapia Inicial Combinada com Metformina*:* em um estudo fatorial de 24 semanas controlado com placebo sobre tratamento inicial com sitagliptina 100 mg/dia em combinação com metformina 1.000 mg/dia ou 2.000 mg/dia (administrada como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg ou 1.000 mg 2x/dia), as reações adversas relacionadas ao medicamento relatadas por ≥1% dos pacientes tratados com sitagliptina em associação a metformina (N=372) e mais comumente do que em pacientes tratados com metformina isoladamente (N=364) foram: diarreia (sitagliptina mais metformina, 3,5%; metformina, 3,3%), dispepsia (1,3%; 1,1%), flatulência (1,3%; 0,5%), vômitos (1,1%; 0,3%) e cefaleia (1,3%; 1,1%). A incidência de hipoglicemia foi de 1,1% em pacientes que receberam sitagliptina em combinação com metformina e 0,5% em pacientes que receberam metformina isoladamente.

Terapia Inicial Combinada com um Agonista de PPARγ: em um estudo de 24 semanas sobre tratamento inicial com JANUVIA® 100 mg/dia em combinação com pioglitazona 30 mg/dia, a única reação adversa relacionada ao medicamento relatada por ≥1% dos pacientes tratados com JANUVIA® com pioglitazona (N=261) e mais comumente do que em pacientes tratados com pioglitazona isoladamente (N=259) foi redução da glicemia (assintomática) (JANUVIA® com pioglitazona, 1,1%; pioglitazona, 0,0%). A incidência de hipoglicemia (sintomática) foi 0,4% em pacientes que receberam JANUVIA® em combinação com pioglitazona e 0,8% em pacientes que receberam pioglitazona.

Terapia Aditiva Combinada com Insulina: em um estudo de 24 semanas controlado com placebo de JANUVIA® 100 mg em combinação com insulina (associada ou não com metformina), as reações adversas relacionadas ao medicamento relatadas por ≥1% dos pacientes tratados com JANUVIA® (N=322) e mais comumente do que em pacientes que receberam placebo (N=319) foram: hipoglicemia (JANUVIA®, 9,6%; placebo, 5,3%), gripe (1,2%; 0,3%) e cefaleia (1,2%; 0,0%).

Pancreatite: em uma análise combinada de 19 estudos clínicos duplo-cegos que incluiu dados de 10.246 pacientes distribuídos de forma randômica para receber sitagliptina 100 mg/dia (N = 5.429) ou controle correspondente (ativo ou placebo) (N = 4.817), a incidência de pancreatite aguda foi de 0,1 por 100 paciente-anos em cada grupo (4 pacientes com um evento em 4.708 paciente-anos para o grupo da sitagliptina e 4 pacientes com um evento em 3.942 paciente-anos para o grupo controle). (Veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pancreatite**).
Nenhuma alteração clinicamente significativa nos sinais vitais ou no ECG (incluindo no intervalo QTc) foi observada em pacientes tratados com JANUVIA®.

Experiência Pós-comercialização
Foram identificadas reações adversas adicionais durante o uso pós-comercialização de JANUVIA® em monoterapia e/ou em combinação com outros agentes antidiabéticos. Como estas reações são reações relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, geralmente não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer relação causal com a exposição ao medicamento.
Reações de hipersensibilidade, inclusive anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária, vasculite cutânea e condições cutâneas exfoliativas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (veja **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Reações de Hipersensibilidade**); pancreatite aguda, incluindo pancreatite hemorrágica e necrosante fatal e não fatal (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pancreatite**); agravamento da função renal, incluindo insuficiência renal aguda (algumas vezes com necessidade de diálise); infecção do trato respiratório superior; nasofaringite; constipação; vômitos; cefaleia; artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor nas costas; prurido.

ACHADOS DE EXAMES LABORATORIAIS
A incidência de achados adversos laboratoriais foi semelhante em pacientes tratados com JANUVIA® 100 mg/dia em comparação com pacientes que receberam placebo. Em todos os estudos, pequeno 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) consequente 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.
Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Durante os estudos clínicos controlados em voluntários sadios, 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, Eletrofisiologia cardíaca**). Não existem estudos clínicos com doses acima de 800 mg. Nos estudos Fase I com doses múltiplas, não houve reação adversa clínica relacionada à dose observada com JANUVIA® com doses de até 600 mg/dia por períodos de até 10 dias e 400 mg/dia por períodos de até 28 dias.
No caso de superdose, é razoável utilizar medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrintestinal, monitoramento clínico (incluindo 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. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0172
Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-0122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Cramlington, Reino Unido

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

Venda sob prescrição médica

® Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

JANUVIA_BU06_022015_VPS

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-COMPOSIÇÃO -5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -8. POSOLOGIA E MODO DE USAR -9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	-25 MG COM REV X 28 -50 MG COM REV X 28 -100 MG COM REV X 14 -100 MG COM REV X 28
27/06/2014	0505354/14-4	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - DIZERES LEGAIS	VPS	-25 MG COM REV X 28 -50 MG COM REV X 28 -100 MG COM REV X 14 -100 MG COM REV X 28