MSD

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

JANUVIA®
(fosfato de sitagliptina monoidratado)

APRESENTAÇÕES
JANUVIA®
Comprimidos revestidos
- 25 mg em embalagem com 28 comprimidos revestidos
- 50 mg em embalagem com 28 comprimidos revestidos
- 100 mg em embalagem com 14 ou 28 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

JANUVIA® 25 mg
fosfato de sitagliptina monoidratado ..... 32,13 mg (equivalente a 25 mg de sitagliptina como base livre)

JANUVIA® 50 mg
fosfato de sitagliptina monoidratado..... 64,25 mg (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base livre)

JANUVIA® 100 mg
fosfato de sitagliptina monoidratado ..... 128,5 mg (equivalente a 100 mg de sitagliptina como base livre)

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, estearilfumarato de sódio, galato de propila, 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 proporciona 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 proporciona 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 proporciona 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 proporciona 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 proporciona 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% dos pacientes 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, duplos-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 um 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 duplos-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 ($p \geq 0,05$) 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 e 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, Comprometimento 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 pró-insulina: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 isoladamente 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 1.000 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 e 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 aos 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 ($p \geq 0,05$) 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 HbA1c, 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 predefinida, pacientes com HbA1c basal > 10% apresentaram redução da HbA1c de -3,00% no grupo que recebeu JANUVIA® com pioglitazona, e -2,06% no grupo que recebeu apenas pioglitazona. Em pacientes com HbA1c basal < 10%, as reduções foram de -1,99% e -1,14% nos dois grupos, respectivamente. A melhora da HbA1c 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 *mellitus* 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 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 à terapia glicêmica de resgate.
¶ Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$) 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.

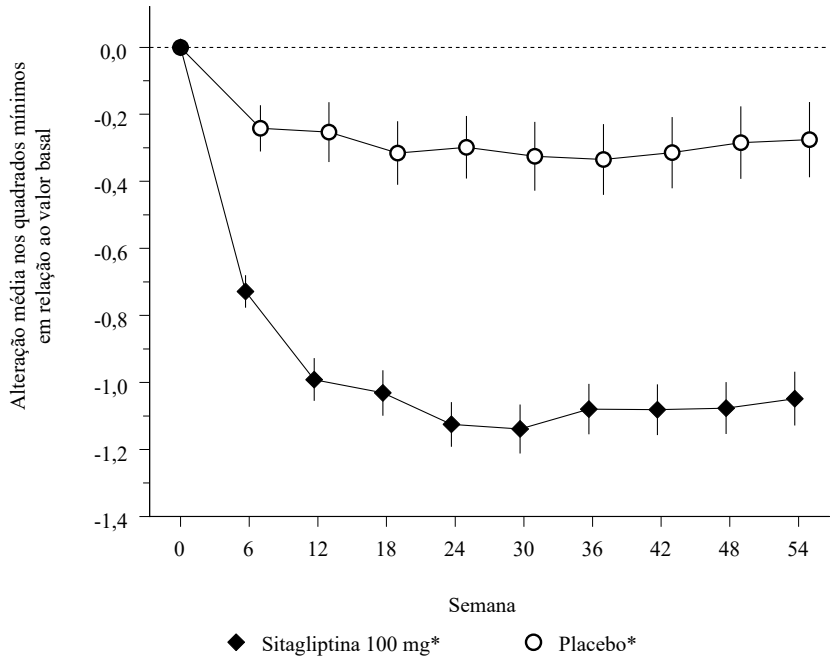
Em combinação com metformina e rosiglitazona, JANUVIA® proporcionou melhora significativa da HbA_{1c}, GJ e GPP de 2 horas em comparação com placebo com metformina e rosiglitazona (Tabela 9, Figura 1) na 18ª semana, com melhora mantida até o final do estudo. Os efeitos lipídicos foram geralmente neutros. 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 ($p \geq 0,05$) 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 uma dose estável de 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 uma Dose Estável de Insulina (Com ou Sem 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.

Em outro estudo duplo-cego, randômico, controlado com placebo, de 24 semanas de duração, desenhado para avaliar a eficácia de JANUVIA® como terapia de combinação adjuvante para a redução da dose de insulina, 660 pacientes com controle glicêmico inadequado com insulina glargina com ou sem metformina (≥ 1.500 mg ao dia) foram distribuídos de forma randômica para a adição de 100 mg de JANUVIA® (N = 330) ou placebo (N = 330), administrados uma vez ao dia, concomitantemente à intensificação da terapia com insulina. A HbA_{1c} basal foi de 8,74% e a dose basal de insulina foi de 37 UI/dia. Os pacientes foram orientados a titular a dose de insulina glargina com base nos valores de glicemia de jejum por punção digital. Os parâmetros glicêmicos medidos incluíram HbA_{1c} e GJ.

Na Semana 24, o aumento da dose diária de insulina foi 20% menor nos pacientes tratados com JANUVIA® (19 UI/dia) do que nos que receberam placebo (24 UI/dia). A diferença na dose de insulina (5 UI/dia) foi estatisticamente significativa (p = 0,009). A redução da HbA_{1c} em pacientes tratados com JANUVIA® e insulina (com ou sem metformina) foi de 1,31 % em comparação a 0,87% nos pacientes que receberam placebo e insulina (com ou sem metformina), diferença de -0,45% [IC 95 %: -0,60, -0,29]. A redução da GJ nos pacientes tratados com JANUVIA® e insulina (com ou sem metformina) foi de -55,5 mg/dl em comparação a -44,8 mg/dl nos que receberam placebo e insulina (com ou sem metformina), diferença de -10,7 mg/dl [IC 95%: -17,2, -4,3]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2% nos pacientes tratados com JANUVIA® e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % nos que receberam placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença na incidência de hipoglicemia (-11,6 %) foi estatisticamente significativa (p = 0,001).

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O estudo de avaliação de desfechos cardiovasculares com sitagliptina (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) foi um estudo randomizado com 14.671 pacientes na população intenção de tratamento, os quais apresentavam HbA1c de ≥ 6,5 a 8,0% e doença cardiovascular (CV) estabelecida, que receberam JANUVIA® (7.332) 100 mg diariamente (ou 50 mg diariamente, se a taxa basal da filtração glomerular estimada (eGFR) era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m2) ou placebo (7.339) adicionado ao tratamento usual objetivando o controle da HbA1c conforme os padrões regionais e fatores de risco CV. Pacientes com uma eGFR < 30 mL/min/1,73 m2 não foram admitidos no estudo. A população do estudo incluiu 2.004 pacientes ≥ 75 anos de idade e 3.324 pacientes com comprometimento renal (eGFR < 60 mL/min/1,73 m2).

Ao longo do estudo, a estimativa geral da diferença média na HbA1c entre os grupos sitagliptina e placebo foi de 0,29% (0,01), IC 95% (-0,32, -0,27); p < 0,001. Os pacientes no grupo sitagliptina receberam menos agentes anti-hiperglicêmicos que aqueles no grupo placebo (risco relativo de 0,72; IC 95%, 0,68 a 0,77; p≤ 0,001) e, entre pacientes que não estavam usando insulina no início do estudo, foi menos provável o início de terapia crônica com insulina (risco relativo de 0,70; IC 95%, 0,63 a 0,79; p < 0,001).

O desfecho cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC (Acidente Vascular Cerebral) não fatal ou hospitalização por angina instável. Desfechos cardiovasculares secundários incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do desfecho composto primário; mortalidade por qualquer causa; e hospitalizações por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de três anos, JANUVIA®, quando adicionado ao tratamento usual, não aumentou o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores ou o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao tratamento usual sem JANUVIA® em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 11).

Tabela 11
Taxas de Desfechos Cardiovasculares Compostos Primário e Secundário e Principais Desfechos Secundários

	JANUVIA® 100 mg		**Placebo**		**Risco relativo(IC 95%)**	**Valor de p†**
	N (%)	**Taxa de incidência por 100 pacientes-ano***	**N (%)**	**Taxa de incidência por 100 pacientes-ano***		
Análise na população por protocolo						
Número de pacientes	**7.257**		**7.266**			
Desfecho cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável)	695 (9,6)	3,7	695 (9,6)	3,8	0,98 (0,88-1,09)	< 0,001
Desfecho cardiovascular composto secundário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou derrame não fatal)	609 (8,4)	3,2	602 (8,3)	3,3	0,99 (0,89-1,11)	< 0,001
Análise na população de ITT *(intention-to-treat)*						
Número de pacientes	**7.332**		**7.339**			
Desfecho cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Desfecho cardiovascular composto secundário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Desfechos secundários						
Morte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Total de infarto do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Total de AVC (fatal e não fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalização por angina instável	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Morte por qualquer causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalização por insuficiência cardíaca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 pacientes-ano é calculada como 100x (número total de pacientes com ≥ 1 evento durante o período de exposição elegível por pacientes-ano de acompanhamento total).
† De acordo com um modelo Cox estratificado por região. Para desfechos compostos, o valor de p corresponde a um teste de não inferioridade utilizado para mostrar que a taxa de risco é menor que 1,3. Para todos os outros desfechos, o valor de p corresponde a um teste de diferenças nas taxas de risco.
‡ A análise de hospitalização por insuficiência cardíaca foi ajustada para um histórico de insuficiência cardíaca prévia.

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, no 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 glicoproteína-p, que também pode estar envolvida na mediação da eliminação renal da sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a depuração renal da sitagliptina.

Populações Específicas

Comprometimento 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 comprometimento renal crônico em comparação com voluntários sadios utilizados como grupo controle. O estudo incluiu pacientes com comprometimento renal leve, moderado e grave, assim como pacientes com IRT em hemodiálise. Adicionalmente, os efeitos do comprometimento renal na farmacocinética da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 e comprometimento renal leve, moderado ou grave (incluindo IRT) foram avaliados utilizando análises farmacocinéticas populacionais.

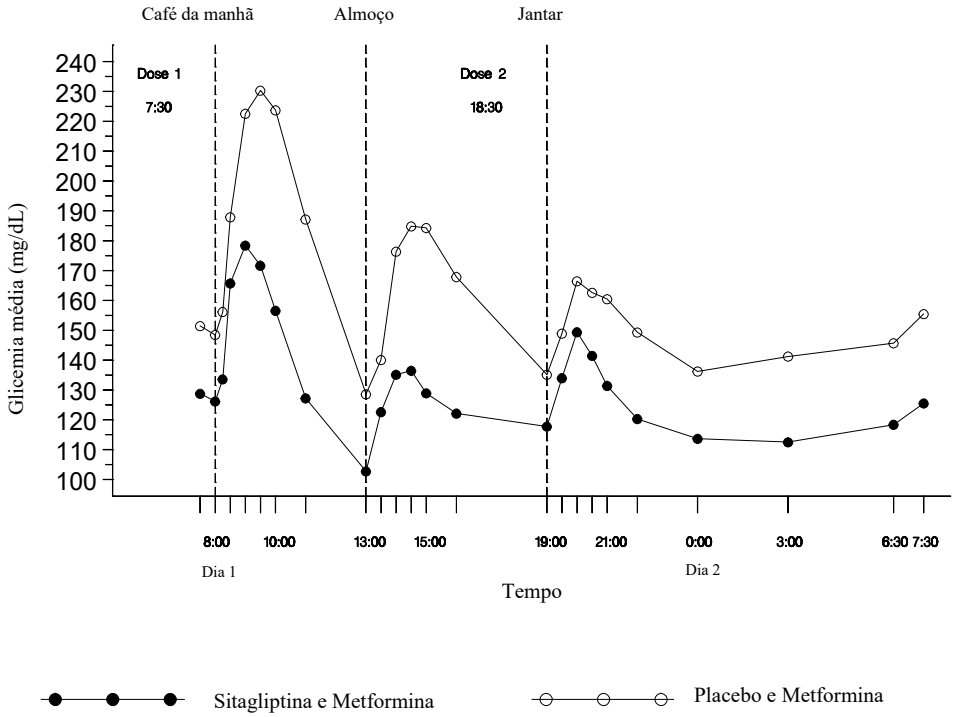
Em comparação aos indivíduos normais e saudáveis do grupo controle, a AUC plasmática da sitagliptina aumentou aproximadamente 1,2 e 1,6 vez em pacientes com comprometimento renal leve (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 a < 90 mL/min/1,73 m^2) e em pacientes com comprometimento renal moderado (eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m^2 a < 60 mL/min/1,73 m^2), respectivamente. Como aumentos dessa magnitude não são clinicamente relevantes, não é necessário ajuste de dose para estes pacientes.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou aproximadamente 2 vezes em pacientes com comprometimento renal moderado (eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 a < 45 mL/min/1,73 m^2), aproximadamente 4 vezes em pacientes com comprometimento renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2), incluindo pacientes 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 eGFR <45 mL/min/1,73 m^2 (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **Pacientes com Comprometimento Renal**).

Comprometimento hepático: após a administração de uma dose única de 100 mg de JANUVIA® a pacientes com comprometimento hepático moderado (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 comprometimento hepático leve ou moderado.
Não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento hepático grave (escore de Child-Pugh > 9). No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não se espera que o comprometimento hepático 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: um estudo clínico conduzido com JANUVIA® não demonstrou eficácia significativa em pacientes de 10 a 17 anos. Não foram conduzidos estudos com JANUVIA® em pacientes pediátricos < 10 anos de idade.
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 coadministração 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 coadministração 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**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JANUVIA® não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Pancreatite: houve relatos de pancreatite aguda, incluindo pancreatite hemorrágica ou necrosante fatal e não fatal (veja **REAÇÕES ADVERSAS**), em pacientes que tomaram sitagliptina. 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 comprometimento 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 eGFR< 45 mL/min/1,73 m^2, bem como para pacientes com IRT com necessidade de hemodiálise ou diálise peritoneal (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR, Pacientes com Comprometimento 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 (por exemplo, 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**).

Penfigoide bolhoso: após a comercialização, houve relatos de casos de penfigoide bolhoso relacionados ao uso de inibidores de DPP-4, que exigiram hospitalização. Nos casos relatados, os pacientes geralmente se recuperaram com a administração de imunossupressores tópicos ou sistêmicos e a descontinuação dos inibidores de DPP-4. Oriente os pacientes a relatarem o desenvolvimento de bolhas ou erosões na pele enquanto estiverem recebendo JANUVIA®. Em caso de suspeita de penfigoide bolhoso, JANUVIA® deve ser descontinuado, e deve-se considerar o encaminhamento do paciente ao dermatologista, para que ele receba diagnóstico e tratamento apropriados.

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 anti-hiperglicêmicos 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: o tratamento com JANUVIA® 100 mg não melhorou significativamente a HbA_{1C} em 20 semanas. Em pacientes pediátricos de 10 a 17 anos com diabetes tipo 2, o perfil de efeitos colaterais foi comparável ao observado em adultos. JANUVIA® não foi estudado em pacientes pediátricos com menos de 10 anos de idade.

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 comprometimento renal é maior; assim como para outros pacientes, podem ser necessários ajustes posológicos para os idosos na presença de comprometimento renal significativo (veja **8.POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **Pacientes com comprometimento 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.

Eventos macrovasculares: O Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS não indicou aumento de risco cardiovascular com o uso de JANUVIA®. Não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular como uso desta medicação.

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 glicoproteína-p, mas não inibe o transporte de digoxina mediado por glicoproteína-p. Com base nesses resultados, considera-se improvável que a sitagliptina cause interações com outros fármacos que utilizem essas vias 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 glicoproteína-p, 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 glicoproteína-p.
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 (por exemplo, vastatinas, fibratos, ezetimiba), agentes antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, hidroclorotiazida), analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides (por exemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxibe), antidepressivos (por exemplo., bupropiona, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por exemplo, cetirizina), inibidores da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol, lansoprazol) e medicamentos para disfunção erétil (por exemplo, sildenafila).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 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 Comprometimento Renal
Como há um ajuste de dose com base na função renal, recomenda-se a avaliação da função renal antes de iniciar JANUVIA® e periodicamente a partir de então.

Para pacientes com comprometimento renal leve (taxa de filtração glomerular [eGFR] ≥ 60 mL/min/1,73 m^2 a < 90 mL/min/1,73 m^2), não é necessário ajuste posológico de JANUVIA®.

Para pacientes com comprometimento renal moderado (eGFR ≥ 45 mL/min.1,73 m^2 a < 60 mL/min.1,73 m^2), nenhum ajuste de dose para JANUVIA® é necessário.

Para pacientes com comprometimento renal moderado (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 a <45 mL/min//1,73 m^2), a posologia de JANUVIA® é de 50 mg em dose única diária.

Para pacientes com comprometimento renal grave (eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 a < 30 mL/min/1,73 m^2) ou com IRT (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2), incluindo aqueles 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reações adversas graves incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade foram relatadas. Hipoglicemia foi relatada na combinação com sulfonilureia (4.7 %-13.8 %) e insulina (9.6 %).

As reações adversas consideradas como relacionadas ao medicamento (exceto quando observadas), relatadas em pacientes tratados com sitagliptina, ocorrendo em taxas maiores (> 0,2% e diferença > 1 paciente) do que as obtidas em pacientes tratados com placebo estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência (Tabela 12). As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000) e desconhecida.

Tabela 12
Frequência de Reações Adversas Identificadas nos Estudos Clínicos Controlados com Placebo em Monoterapia com Sitagliptina e na Experiência Pós-comercialização

Reação Adversa	**Frequência da reação adversa**
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Distúrbios do Sistema Imune	
Reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas*, †	Frequência desconhecida

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	
Hipoglicemia†	Comum
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Cefaleia	Comum
Tontura	Incomum
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders **Distúrbios respiratórios, toráxicos e mediastenais**	
doença pulmonar intersticial*	Frequência desconhecida
Distúrbios Gastrintestinais	
Constipação	Incomum
Vômito*	Frequência desconhecida
Pancreatite aguda*, ‡, †	Frequência desconhecida
Pancreatite hemorrágica e necrotizante fatal e não fatal*, †	Frequência desconhecida
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Prurido*	Incomum
Angioedema*,†	Frequência desconhecida
Erupção cutânea*, †	Frequência desconhecida
Urticária*, †	Frequência desconhecida
Vasculite cutânea*, †	Frequência desconhecida
Condições de pele esfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*, †	Frequência desconhecida
Lesão dermatológica penfigoide*	Frequência desconhecida
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Artralgia*	Frequência desconhecida
Mialgia*	Frequência desconhecida
Dor nas costas*	Frequência desconhecida
Artropatia*	Frequência desconhecida
Distúrbios Renais e Urinários	
Comprometimento da função renal*	Frequência desconhecida
Insuficiência renal aguda*	Frequência desconhecida

*As reações adversas foram identificadas através da vigilância pós-comercialização
†Veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**
‡Veja Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS abaixo.

Além das reações adversas relacionadas ao medicamento descritas acima, reações adversas relatadas independentemente da relação causal com o medicamento e ocorrendo em pelo menos 5% e mais comumente em pacientes tratados com sitagliptina, incluíram infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. Reações adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com o medicamento que ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível de 5%, mas ocorrendo com uma incidência> 0,5% maior com sitagliptina do que no grupo controle) incluíam osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos sobre o uso combinado de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que nos estudos de monoterapia com sitagliptina. Estes incluem hipoglicemia (frequência muito comum com a associação de sulfonilureia e metformina), influenza (comum com insulina, com ou sem metformina), náuseas e vômitos (comum com metformina), flatulência (comum com metformina ou pioglitazona), constipação (comum com a combinação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (comum com pioglitazona ou com a combinação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarréia (incomum com metformina) e boca seca (incomum com insulina, com ou sem metformina).

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.

Pancreatite: em uma análise combinada de 19 estudos clínicos duplos-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 não adjudicada foi de 0,1 por 100 pacientes-ano em cada grupo (4 pacientes com um evento em 4.708 pacientes-ano para o grupo da sitagliptina e 4 pacientes com um evento em 3.942 pacientes-ano para o grupo controle). Veja também Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS, a seguir. (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®.

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS:
O estudo de avaliação de desfechos cardiovasculares com sitagliptina (*TECOS – **T**rial **E**valuating **C**ardiovascular **O**utcomes with **S**itagliptin*) incluiu 7.332 pacientes tratados com JANUVIA® 100 mg diariamente (ou 50 mg diariamente, se a taxa basal de filtração glomerular estimada [eGFR] era de ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m2) e 7.339 pacientes que receberam placebo na população de intenção de tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento usual objetivando o controle da Hb_{A1c} conforme os padrões regionais e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu um total de 2.004 pacientes ≥ 75 anos de idade (970 tratados com JANUVIA® e 1.034 que receberam placebo). A incidência geral de eventos adversos graves em pacientes que receberam JANUVIA® foi semelhante à em pacientes que receberam placebo. A avaliação de complicações relacionadas a diabetes pré-especificadas revelou incidências semelhantes entre os grupos, incluindo infecções (18,4% dos pacientes tratados com JANUVIA® e 17,7% dos pacientes que receberam placebo) e insuficiência renal (1,4% dos pacientes tratados com JANUVIA® e 1,5% dos que receberam placebo). O perfil de eventos adversos em pacientes ≥ 75 anos de idade foi geralmente semelhante à população geral.

Na população de ITT,entre os pacientes que estavam usando insulina e/ou sulfonilureia ao entrar no estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7% em pacientes tratados com JANUVIA® e de 2,5% em pacientes que receberam placebo; entre os pacientes que não estavam usando insulina e/ou sulfonilureiaao entrar no estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0% em pacientes tratados com JANUVIA® e de 0,7% nos que receberam placebo. A incidência de eventos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3% em pacientes tratados com JANUVIA® e de 0,2% em pacientes que receberam placebo. A incidência de eventos de malignidade confirmados por adjudicação foi de 3,7% em pacientes tratados com JANUVIA® e de 4,0% nos que receberam placebo.

População pediátrica: em pacientes pediátricos de 10 a 17 anos de idade com diabetes tipo 2, o perfil de segurança de JANUVIA® em um estudo clinico foi semelhante ao placebo.

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.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 1.0171.0229
Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

CONECTA MSD 0800-0122232
e-mail: online@merck.com
Site: msd.com.br

Fabricado por:
Organon Pharma (UK) Ltd.
Cramlington, Reino Unido

Embalado por:
Organon Farmacêutica Ltda.

Campinas/SP
Ou
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Campinas/SP

Venda sob prescrição médica

JANUVIA_BU20_082023_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/04/2024.

Copyright © 2023-2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.