



JANUMET™ **(fosfato de sitagliptina /cloridrato de metformina), MSD**

Informações ao Paciente

O que é JANUMET™ (fosfato de sitagliptina /cloridrato de metformina), MSD?

Formas Farmacêuticas e Apresentações

JANUMET™ é apresentado em comprimidos revestidos de 50/500 mg e 50/850 mg acondicionados em caixas com 28 e 56 comprimidos ou 50/1.000 mg acondicionados em caixas com 56 comprimidos.

Uso Oral

Uso Adulto

Ingredientes ativos

Cada comprimido revestido de JANUMET™ contém 64,25 mg de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina, equivalente a: 50 mg de sitagliptina como base livre e 500 mg de cloridrato de metformina (JANUMET™ 50 mg/500 mg), 850 mg de cloridrato de metformina (JANUMET™ 50 mg/850 mg) ou 1.000 mg de cloridrato de metformina (JANUMET™ 50 mg/1.000 mg).

Ingredientes inativos

Cada comprimido revestido de JANUMET™ contém: celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sódio, estearil fumarato de sódio. Além disso, o revestimento contém os seguintes ingredientes inativos: álcool polivinílico, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Como este medicamento funciona?

JANUMET™ é um comprimido que contém dois medicamentos, fosfato de sitagliptina e metformina, que diminuem o açúcar no sangue. O fosfato de sitagliptina pertence a uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) e o cloridrato de metformina é um membro da classe das biguanidas. Esses dois componentes atuam juntos para controlar os níveis de açúcar no sangue em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. O diabetes tipo 2 também é denominado diabetes *mellitus* não-insulino-dependente.

- JANUMET™ diminui os níveis de açúcar no sangue em pacientes com diabetes tipo 2.
- JANUMET™ ajuda a melhorar os níveis de insulina após uma refeição.
- JANUMET™ ajuda o organismo a responder melhor à insulina.
- JANUMET™ diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.
- É improvável que JANUMET™ cause níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia).

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu JANUMET™ para ajudar a reduzir os seus níveis de açúcar no sangue. JANUMET™ deverá ser associado a dieta e a um programa de exercícios recomendados pelo seu médico.

O que é diabetes tipo 2?

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

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

Níveis altos de açúcar no sangue podem ser reduzidos por meio de dieta e exercícios e com o uso de alguns medicamentos.

Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações

Você não deve tomar JANUMET™ se:

- tiver diabetes tipo 1;
- tiver certos problemas nos rins;
- tiver insuficiência cardíaca congestiva, uma doença cardíaca que é tratada com medicamentos;
- for alérgico ao fosfato de sitagliptina, ao cloridrato de metformina, ou a qualquer outro componente de JANUMET™ (veja **o que é JANUMET™ (fosfato de sitagliptina /cloridrato de metformina), MSD?**);
- apresentar acidose metabólica ou cetoacidose diabética (aumento de cetonas no sangue ou urina);
- se tiver recebido ou vá receber uma injeção de corante ou agente de contraste para exame radiológico. Converse com seu médico sobre quando parar e quando reiniciar seu tratamento.

Advertências

Uso durante a gravidez e a amamentação

Mulheres grávidas ou que pretendem engravidar devem consultar seu médico antes de tomar JANUMET™. O uso de JANUMET™ não é recomendado durante a gravidez.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

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

Uso em idosos

JANUMET™ deve ser usado com cautela em pacientes idosos. A seleção das doses deve ser feita com cautela, baseada no monitoramento cuidadoso e regular da função renal.

O que devo dizer para meu médico antes de tomar JANUMET™?

Precauções

Você deve informar seu médico se:

- tem problemas nos rins;
- tem problemas no fígado;
- tem problemas cardíacos;
- tem mais de 80 anos de idade. Pacientes com idade superior a 80 anos não devem tomar JANUMET™, a menos que a função dos seus rins seja verificada e esteja normal;
- bebe muita bebida alcoólica (bebe continuamente ou excessivamente durante curtos períodos);
- está grávida ou pretende engravidar;
- está amamentando;
- tem alguma alergia;
- está tomando qualquer medicamento obtido com receita médica;
- está tomando medicamentos vendidos sem receita (de venda livre);
- está tomando qualquer suplemento fitoterápico (medicamentos feitos a partir de vegetais).

Posso dirigir veículos ou operar máquinas enquanto estiver tomando JANUMET™?

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

Posso tomar JANUMET™ com outros medicamentos?

Interações medicamentosas

JANUMET™ pode afetar a ação de outros medicamentos e alguns medicamentos podem afetar a ação de JANUMET™. Informe ao seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando, inclusive aqueles obtidos com receita médica, de venda livre e suplementos fitoterápicos.

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

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

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

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

Como devo tomar JANUMET™?

Aspecto físico

Os comprimidos de JANUMET™ têm o seguinte aspecto:

- 50 mg/500 mg: comprimido revestido, de cor rosa claro, com formato de cápsula, gravado "575" em uma face.
- 50 mg/850 mg: comprimido revestido, de cor rosa, com formato de cápsula, gravado "515" em uma face.
- 50 mg/1000 mg: comprimido revestido, de cor vermelha, com formato de cápsula, gravado "577" em uma face.

Características organolépticas

Veja **Aspecto físico**.

Dosagem

- tome JANUMET™ exatamente como seu médico prescreveu. Seu médico lhe dirá quantos comprimidos de JANUMET™ você deve tomar e com qual frequência
- seu médico pode precisar aumentar a dose do medicamento para controlar o açúcar em seu sangue
- continue a tomar JANUMET™ pelo tempo prescrito pelo seu médico. Assim, você continuará a controlar os níveis de açúcar no sangue.

Você pode precisar parar de tomar JANUMET™ por um curto período. Peça instruções ao seu médico se você:

- tiver um distúrbio que pode estar associado com desidratação (grande perda de líquidos do organismo) tal como alguma doença que cause vômitos, diarreia ou febre ou se você bebe muito menos líquidos do que seria desejável;
- planeja ser submetido a uma cirurgia;
- recebeu ou vai receber uma injeção de corante ou agente de contraste para exame radiológico.

Como usar

Tome JANUMET™ durante as refeições, para diminuir sua chance de distúrbios estomacais.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose?

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais efeitos adversos este medicamento pode causar?

Reações

Em casos raros, a metformina, um dos componentes de JANUMET™, pode causar um grave efeito adverso, chamado acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica que pode causar a morte e deve ser tratada em ambiente hospitalar. A acidose láctica é causada pela produção excessiva de ácido láctico em seu organismo.

Pare de tomar JANUMET™ se apresentar os seguintes sintomas de acidose láctica:

- se sentir muito fraco ou cansado;
- tiver dor muscular incomum (anormal);
- tiver problema para respirar;
- tiver dor de estômago com náuseas e vômitos ou diarreia;
- sentir frio, especialmente nos braços e pernas;
- se sentir tonto ou desmaiar;

- apresentar frequência cardíaca lenta ou irregular;
- mudança repentina do seu quadro clínico.

A probabilidade de acidose láctica é ainda maior se você:

- tiver problemas nos rins;
- tiver insuficiência cardíaca congestiva que exija tratamento com medicamentos;
- beber muito álcool (frequentemente ou excessivamente durante curtos períodos);
- estiver desidratado (tiver perdido grande quantidade de líquidos do organismo), isto pode acontecer se você tiver alguma doença que cause febre, vômitos ou diarreia e também se você transpirar muito ao praticar exercícios, por exemplo, e não beber líquido em quantidades suficientes;
- tiver sido submetido a certos exames radiológicos que utilizem injeção de corantes ou agentes de contraste;
- tiver sido submetido a uma cirurgia;
- tiver sofrido um ataque cardíaco (infarto), infecção grave ou derrame (acidente vascular cerebral);
- tiver 80 anos de idade ou mais e sua função renal não tiver sido testada.

Os eventos adversos comuns em pacientes que receberam apenas metformina incluem náuseas, vômitos e diarreia. Essas reações adversas ocorrem mais frequentemente no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

As reações adversas comuns em pacientes que tomam apenas sitagliptina incluem coriza e dor de garganta, infecção do trato respiratório superior e dor de cabeça.

As reações adversas observadas nos estudos clínicos com a combinação de sitagliptina com metformina (fármacos de JANUMET™) foram geralmente similares às da metformina isoladamente. A administração de JANUMET™ com as refeições pode ajudar a reduzir as reações adversas estomacais. No entanto, se você apresentar algum problema estomacal incomum e/ou inesperado, converse com seu médico. Problemas estomacais que se desenvolvem mais tarde durante o tratamento podem ser sinal de algo mais grave.

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas com o uso geral de JANUMET™ ou de sitagliptina, um dos medicamentos de JANUMET™:

- reações alérgicas, que podem ser graves, incluindo erupção cutânea, urticária e inchaço da face, lábios, língua e garganta, que pode causar dificuldade para respirar ou engolir. Se você apresentar uma reação alérgica, pare de tomar JANUMET™ e procure seu médico imediatamente. Ele poderá lhe receitar um medicamento para tratar a reação alérgica e um medicamento diferente para o diabetes.

Outras reações adversas não listadas acima também podem ocorrer em alguns pacientes.

Informe a seu médico caso desenvolva alguma reação adversa incomum, ou se alguma outra reação adversa não desaparecer ou piorar.

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

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

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

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30° C. Não tome este medicamento após a data de validade impressa na embalagem.

Informações ao Profissional de Saúde

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

JANUMET™ contém fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina.

Fosfato de sitagliptina

O fosfato de sitagliptina é descrito quimicamente como: fosfato de 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorfenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluormetil)-1,2,4-triazol[4,3-*a*] pirazina (1:1) monohidratado.

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

Cloridrato de metformina

O cloridrato de metformina (N,N-cloridrato de dimetilimidodicarbonimidico diamida) não é quimicamente ou farmacologicamente relacionado a qualquer outra classe de agentes antihiperglicêmicos orais. O cloridrato de metformina é um composto cristalino branco a esbranquiçado.

O cloridrato de metformina é livremente solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona, éter e clorofórmio. O pKa da metformina é 12,4. O pH da solução aquosa a 1% do cloridrato de metformina é 6,68.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

JANUMET™ combina dois agentes antidiabéticos com mecanismos de ação complementares, para melhorar o controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2: fosfato de sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

Fosfato de sitagliptina

O fosfato de sitagliptina é membro de uma classe de agentes hipoglicemiantes orais denominada inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), que melhoram o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 por meio do aumento dos níveis de hormônios incretina ativos. Os hormônios incretina, inclusive o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), são liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina das células betapancreáticas 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 com diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a responsividade das células beta à glicose e estimular a biossíntese e a liberação de insulina. Com níveis de insulina mais altos, a captação tecidual de glicose é aumentada. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas. A redução das concentrações de glucagon, associada a níveis mais altos de insulina, resulta em redução da produção hepática de glicose e conseqüente redução da glicemia. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão baixas, não são observadas estimulação da liberação de insulina e supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. O GLP-1 e o GIP não impedem a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do

GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente os hormônios incretina para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise dos hormônios incretina pela DPP-4, aumentando conseqüentemente as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e GIP. Ao aumentar os níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a liberação de insulina e diminui os níveis de glucagon de forma dependente da glicose. Esse mecanismo dependente de glicose é diferente do mecanismo observado com as sulfoniluréias, pelo qual a insulina é liberada mesmo quando os níveis de glicose são baixos, o que pode causar hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 e em indivíduos normais. Em pacientes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, essas alterações nos níveis de insulina e de glucagon resultam em níveis mais baixos de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e concentrações mais baixas da glicemia de jejum e pós-prandial. Embora a sitagliptina seja um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4, ela não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada à toxicidade nos modelos animais pré-clínicos e a alteração da função imunológica *in vitro*.

Cloridrato de metformina

A metformina é um agente antidiabético que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, diminuindo a glicose basal e pós-prandial. Farmacologicamente, o mecanismo de ação é diferente de outras classes de agentes antidiabéticos orais. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção da glicose pelo intestino e melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e utilização periféricas da glicose. Diferentemente das sulfoniluréias, a metformina não causa hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ou indivíduos normais (exceto em circunstâncias especiais, veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**) e não causa hiperinsulinemia. O tratamento com metformina não altera a secreção de insulina, enquanto os níveis de insulina em jejum e a resposta de insulina ao longo do dia podem, na verdade, diminuir.

Farmacocinética

JANUMET™

Os resultados de um estudo definitivo de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que os comprimidos combinados de JANUMET™ 50 mg/500 mg e 50 mg/1.000 mg são bioequivalentes à co-administração das doses correspondentes de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos individuais.

Como a bioequivalência é demonstrada por meio da combinação de comprimidos da mínima e máxima dose disponível, a bioequivalência é conferida para a combinação de dose fixa de 50 mg/850 mg.

Absorção

Fosfato de sitagliptina

A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87%. A co-administração de uma refeição rica em gordura com fosfato de sitagliptina não exerceu efeito na farmacocinética.

Cloridrato de metformina

A biodisponibilidade do comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina administrado em jejum é de aproximadamente 50–60%. Estudos que utilizaram comprimidos de 500 mg a 1.500 mg e 850 mg a 2.550 mg de cloridrato de metformina indicaram que há falta de proporcionalidade da dose com doses crescentes, o que se deve à absorção diminuída, em vez de alternância na eliminação. O alimento diminui a magnitude e atrasa ligeiramente a absorção da metformina, como mostrado por diminuição de aproximadamente 40 % na média do pico de concentração plasmática (C_{máx}), e diminuição de 25% na área sob a curva da concentração plasmática versus tempo e prolongamento de 35 minutos do tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas após a administração de um único comprimido de 850 mg de metformina com alimento, quando comparado com administração em jejum de um comprimido com a mesma concentração. A importância clínica desses decréscimos não é conhecida.

Distribuição

Fosfato de sitagliptina

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

Cloridrato de metformina

O volume de distribuição da metformina após dose única de um comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina administrado via oral foi de 654 ± 358 L, em média. A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante, em contraste com as sulfoniluréias, cuja porcentagem de ligação protéica é de mais de 90%. A metformina se distribui nos eritrócitos mais provavelmente em função do tempo. Com os esquemas posológicos e doses clínicas usuais dos comprimidos de cloridrato de metformina, a concentração plasmática da metformina no estado de equilíbrio é alcançada em 24-48 horas e é geralmente < 1 mcg/mL. Durante estudos clínicos controlados, os níveis máximos de metformina no plasma não excederam 5 mcg/mL, mesmo com as doses máximas.

Metabolismo

Fosfato de sitagliptina

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

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

Cloridrato de metformina

Um estudo com dose única por via intravenosa em indivíduos normais demonstrou que a metformina é excretada inalterada na urina e não é metabolizada no fígado (nenhum metabólito foi identificado em humanos) nem excretada na bile.

Eliminação

Fosfato de sitagliptina

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

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

Cloridrato de metformina

A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior que a depuração da creatinina, o que indica que a secreção tubular é a principal rota de eliminação da metformina. Após a administração de uma dose oral, aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado por via renal nas primeiras 24 horas, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-

vida de eliminação é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócitos pode ser um compartimento de distribuição.

Farmacodinâmica

Fosfato de sitagliptina

Geral

Em pacientes com diabetes tipo 2, a administração de doses únicas de sitagliptina por via oral leva à inibição da atividade enzimática da 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 de glicose após uma sobrecarga oral de glicose ou refeição.

Nos estudos clínicos fase III, com duração de 18 e 24 semanas, o tratamento com 100 mg/dia de sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente a função da célula beta, conforme avaliada por vários marcadores, inclusive HOMA- β (Avaliação de um Modelo de Homeostase- β), razão pró-insulina:insulina e medidas de responsividade da célula beta ao teste de tolerância à refeição amostrado frequentemente. Nos estudos fase II, a administração de 50 mg de sitagliptina duas vezes ao dia proporcionou eficácia glicêmica semelhante em comparação com a dose de 100 mg uma vez ao dia.

Em um estudo randômico, controlado com placebo, duplo cego, duplo-mascarado, com quatro períodos cruzados de dois dias, que envolveu indivíduos adultos saudáveis, os efeitos nas concentrações plasmáticas das formas ativas e total de GLP-1 e nas concentrações de glicose após co-administração de sitagliptina e metformina foram comparados aos observados depois da administração da sitagliptina, metformina ou placebo isoladamente. A média ponderada das concentrações de GLP-1 ativo incrementadas 4 horas após alimentação aumentou aproximadamente 2 vezes depois da administração de sitagliptina isoladamente ou da metformina isoladamente, em comparação com o placebo. O efeito nas concentrações de GLP-1 ativo após co-administração da sitagliptina e metformina foi aditivo e essas concentrações aumentaram aproximadamente 4 vezes em comparação com o placebo. A sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações de GLP-1 ativo, provavelmente refletindo a inibição da DPP-4, enquanto a metformina isoladamente aumentou à uma mesma extensão as concentrações de GLP-1 ativo e total, sugerindo um mecanismo diferente para esse aumento, principalmente em consequência do aumento das concentrações de GLP-1 total. Os resultados do estudo também demonstraram que a sitagliptina, mas não a metformina, aumenta as concentrações de GIP ativo.

Nos estudos com indivíduos saudáveis, a sitagliptina não diminuiu a glicemia ou causou hipoglicemia, sugerindo que as ações insulínótropicas e supressoras de glucagon do fármaco são dependentes da glicose.

Efeitos na Pressão Arterial

Em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, conduzido em pacientes hipertensos que recebiam um ou mais anti-hipertensivos (inclusive inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos), a co-administração com sitagliptina foi geralmente bem tolerada. Nesses pacientes, a sitagliptina exerceu efeito redutor discreto na pressão arterial; em comparação com o placebo, o tratamento com 100 mg/dia de sitagliptina reduziu a pressão arterial sistólica ambulatorial média de 24 horas em aproximadamente 2 mmHg. Não foram observadas reduções em indivíduos normotensos.

Eletrofisiologia Cardíaca

Em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, 79 indivíduos saudáveis receberam uma dose única de 100 mg ou de 800 mg de sitagliptina (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 milissegundos; este pequeno aumento não foi considerado clinicamente significativo. As concentrações plasmáticas máximas de 800 mg de sitagliptina foram aproximadamente 11 vezes mais altas do que as concentrações máximas após uma dose de 100 mg.

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

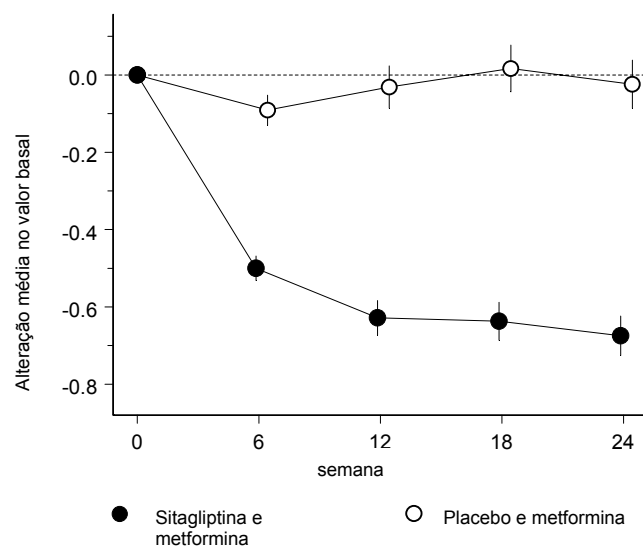
RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, a co-administração de sitagliptina e metformina proporcionou significativa melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina. Não foram conduzidos estudos clínicos de eficácia com JANUMET™, entretanto foi demonstrada a bioequivalência de JANUMET™ com os comprimidos de sitagliptina e cloridrato de metformina co-administrados.

Dois estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, que envolveram pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 avaliaram a segurança e a eficácia da co-administração de sitagliptina e metformina. Em ambos os estudos, os pacientes com controle glicêmico inadequado sob doses estáveis de metformina ≥ 1.500 mg foram distribuídos de modo randômico para receber 100 mg de sitagliptina por dia ou placebo em adição ao tratamento com metformina.

Em um estudo, 701 pacientes receberam 100 mg de sitagliptina ou placebo uma vez ao dia durante 24 semanas. A adição de sitagliptina ao tratamento com metformina, em comparação à adição de placebo ao tratamento com metformina, melhorou significativamente os níveis de HbA_{1c} (-0,65%), a glicemia de jejum (-25,4 mg/dL) e a glicemia pós-prandial de 2 horas (-50,6 mg/mL) (veja figura 1 e Tabela 1). Essa melhora na HbA_{1c} não foi afetada pelo valor basal de HbA_{1c}, pelo tratamento hipoglicemiante prévio, sexo, idade, valor basal do IMC, duração do diabetes, presença de síndrome metabólica ou pelos índices padrões de resistência a insulina (HOMA-IR) ou de secreção de insulina (HOMA- β). Observou-se diminuição semelhante do peso corporal em ambos os grupos de tratamento.

Figura 1: alteração média no valor basal de HbA_{1c}, durante as 24 semanas com dose diária de 100 mg de sitagliptina e metformina ou placebo e metformina, em pacientes com diabetes tipo 2. *, **



* Pacientes com controle glicêmico inadequado sob monoterapia com metformina.

** População de todos os pacientes tratados. Médias de quadrados mínimos ajustadas pelo tratamento hipoglicemiante anterior e valor basal.

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos e peso corporal em um estudo controlado com placebo, com duração de 24 semanas e administração de dose total diária de 100 mg de sitagliptina e metformina versus placebo e metformina em pacientes com diabetes tipo 2.*

| | Sitagliptina 100 mg + metformina | Placebo + metformina |
|--|---|-----------------------------|
| HbA_{1c} (%) | N= 453 | N= 224 |
| Valor basal (média) | 7,96 | 8,03 |
| Alteração a partir do valor basal (média ajustada**) | -0,67 | -0,02 |
| Diferença para o placebo + metformina (média ajustada**) | -0,65 [§] | |
| Pacientes (%) que atingiram HbA _{1c} < 7% | 213 (47,0) | 41 (18,3) |
| Glicemia de Jejum (mg/dL) | N= 454 | N= 226 |
| Valor basal (média) | 170,0 | 173,5 |
| Alteração a partir do valor basal (média ajustada**) | -16,9 | 8,5 |
| Diferença para o placebo + metformina (média ajustada**) | -25,4 [§] | |
| Glicemia pós-prandial - 2 horas (mg/mL) | N= 387 | N= 182 |
| Valor basal (média) | 274,5 | 272,4 |
| Alteração a partir do valor basal (média ajustada**) | -62,0 | -11,4 |
| Diferença para o placebo + metformina (média ajustada**) | -50,6 [§] | |
| Peso corporal (kg) | N= 399 | N= 169 |
| Valor basal (média) | 86,9 | 87,6 |
| Alteração a partir do valor basal (média ajustada**) | -0,7 | -0,6 |
| Diferença para o placebo + metformina (média ajustada**) | -0,1 [¶] | |

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

** Médias de quadrados mínimos ajustadas pelo tratamento hipoglicemiante anterior e valor no período basal.

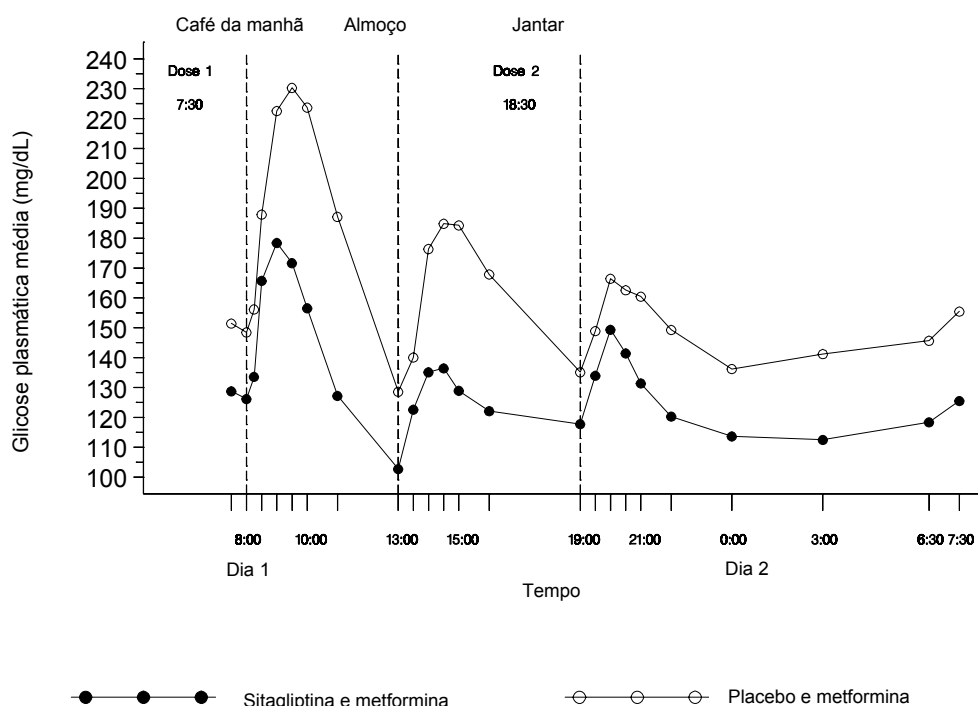
§ p<0,001 comparado com placebo + metformina.

% População de todos os pacientes tratados, excluindo pacientes que receberam terapia glicêmica de resgate.

¶ Sem significância estatística (p≥ 0,05) comparado com placebo + metformina.

Em um estudo separado, foi avaliada a glicose plasmática nas 24 horas. Vinte e oito pacientes receberam 50 mg de sitagliptina ou placebo duas vezes ao dia durante 4 semanas em adição a um esquema com metformina (duas vezes ao dia). Após 4 semanas de tratamento, a diferença na eficácia na diminuição da glicose foi avaliada como média ponderada da glicose (MPG) nas 24 horas, com base em múltiplas coletas de sangue, incluindo aquelas obtidas antes e após as refeições e durante a noite. A co-administração de sitagliptina 50 mg e metformina, duas vezes ao dia, diminuiu significativamente a MPG nas 24 horas (-32,8 mg/dL) em comparação com o placebo co-administrado com metformina. Além disso, a co-administração de sitagliptina com metformina, em comparação com a administração de placebo e metformina, diminuiu substancialmente as concentrações de glicose em jejum e demonstrou picos de glicose menores após as três refeições (veja Figura 2). Nas avaliações da glicose coletada pelo paciente, a co-administração de sitagliptina e metformina também propiciou reduções significativas na média da glicemia em jejum (-20,3 mg/dL), média da glicemia em 7 pontos (-28,0 mg/dL) e na concentração de glicose pós-prandial de 2 horas (-36,6 mg/dL), em comparação com a administração de placebo e metformina.

Figura 2: Perfil da glicose plasmática de 24 horas após 4 semanas de tratamento com dose diária total de 100 mg de sitagliptina e metformina ou placebo e metformina em pacientes com diabetes tipo 2 *



* Pacientes com controle glicêmico inadequado sob monoterapia com metformina.

Cloridrato de metformina

O UKPDS, um estudo randômico e prospectivo, estabeleceu os benefícios a longo prazo do controle intensivo da glicemia no diabetes tipo 2. A análise dos resultados de pacientes com sobrepeso que receberam metformina após insucesso da dieta isoladamente, mostrou:

- significativa redução do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo da metformina (29,8 eventos/1.000 paciente-anos) versus somente dieta (43,3 eventos/1.000 paciente-anos), $p = 0,0023$ e versus o grupo que recebeu a combinação de sulfoniluréias e monoterapia com insulina (40,1 eventos/1.000 paciente-anos), $p = 0,0034$
- significativa redução do risco absoluto de morte relacionada ao diabetes: metformina, 7,5 eventos/1.000 paciente-anos e somente dieta, 12,7 eventos/1.000 paciente-anos, $p = 0,017$.
- significativa redução do risco absoluto de mortalidade total: metformina, 13,5 eventos/1.000 paciente-anos versus somente dieta, 20,6 eventos/1.000 paciente-anos ($p = 0,011$) e versus a combinação de sulfoniluréias e monoterapia com insulina 18,9 eventos/1.000 paciente-anos ($p = 0,021$).
- significativa redução no risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina, 11 eventos/1.000 paciente-anos, somente dieta, 18 eventos/1.000 paciente-anos ($p = 0,01$).

INDICAÇÕES

JANUMET™ é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 não adequadamente controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou para pacientes que já começaram o tratamento combinado com sitagliptina e metformina.

CONTRA-INDICAÇÕES

JANUMET™ é contra-indicado para pacientes com:

1. Nefropatia ou disfunção renal, por exemplo, níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (homens), $\geq 1,4$ mg/dL (mulheres), ou depuração anormal de creatinina, que podem também resultar de choque cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e septicemia, por exemplo.
2. Insuficiência cardíaca congestiva que exija o uso de agentes farmacológicos.
3. Hipersensibilidade conhecida ao fosfato de sitagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer outro componente de JANUMET™ (veja **ADVERTÊNCIAS, Fosfato de sitagliptina, Reações de hipersensibilidade e REAÇÕES ADVERSAS, Experiência Pós-comercialização**).
4. Acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma.

JANUMET™ deve ser descontinuado temporariamente em pacientes que serão submetidos a estudos radiológicos com administração de material de contraste iodado, porque o uso de tais produtos podem resultar em alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, cloridrato de metformina**).

MODO DE USO E CUIDADOS APÓS ABERTURA

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Geral

A posologia do tratamento antidiabético com JANUMET™ deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina.

Em geral, JANUMET™ deve ser administrado duas vezes ao dia durante as refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina.

Posologias recomendadas

A dose inicial de JANUMET™ deve ser baseada no esquema terapêutico atual. JANUMET™ deve ser administrado duas vezes ao dia, durante as refeições. As seguintes doses estão disponíveis:

50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina
50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina
50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina

Para pacientes não controlados adequadamente com metformina em monoterapia

Para pacientes não controlados adequadamente somente com metformina, a dose inicial usual de JANUMET™ deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada.

Para pacientes não controlados adequadamente com sitagliptina em monoterapia

Para pacientes não controlados adequadamente somente com sitagliptina, a dose inicial usual de JANUMET™ deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. Essa dose pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina, duas

vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET™ (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

Para pacientes que substituirão o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela co-administração

Para pacientes que passarão a receber a co-administração de sitagliptina e metformina, JANUMET™ pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já usadas pelo paciente.

Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET™ em pacientes previamente tratados com outros agentes antidiabéticos e que trocaram para JANUMET™. Qualquer mudança no tratamento do diabetes tipo 2 deve ser empreendida com cuidado e monitoramento apropriado, pois podem ocorrer alterações no controle glicêmico.

ADVERTÊNCIAS

Gerais

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

Monitoramento da função renal: sabe-se que a metformina e a sitagliptina são substancialmente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e de acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal. Assim, pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para suas idades não devem receber JANUMET™. Em pacientes com idade avançada, JANUMET™ deve ser titulado cuidadosamente para estabelecer a dose mínima com efeito adequado sobre a glicemia, porque o envelhecimento pode estar associado com redução da função renal. Em pacientes idosos, particularmente ≥80 anos de idade, a função renal deve ser monitorada regularmente.

Antes de iniciar o tratamento com JANUMET™ e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Nos casos em que é previsto o desenvolvimento de disfunção renal, esta avaliação deve ser mais frequente e JANUMET™ deve ser descontinuado se houver evidência de comprometimento renal.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia: nos estudos clínicos de sitagliptina como monoterapia e sitagliptina como parte do tratamento combinado com metformina ou pioglitazona, as taxas de hipoglicemia relatadas com sitagliptina foram semelhantes às observadas em pacientes que recebiam placebo. O uso de sitagliptina em combinação com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfoniluréias ou a insulina, não foi adequadamente estudado.

Reações de hipersensibilidade: após a comercialização, houve relatos de reações de hipersensibilidade graves em pacientes que receberam sitagliptina, um dos componentes de JANUMET™. Essas reações incluem anafilaxia, angioedema e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson. Uma vez que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, em geral não é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. O início dessas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento com sitagliptina e em alguns relatos, após a primeira dose. Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o uso de JANUMET™, avaliar outras possíveis causas para o evento e instituir um outro tratamento para o diabetes (veja **CONTRA-INDICAÇÕES** e **REAÇÕES ADVERSAS**, *Experiência Pós-comercialização*).

Cloridrato de metformina

Acidose láctica: a acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMETTM (fosfato de sitagliptina /cloridrato de metformina); quando ocorre é fatal em aproximadamente 50% dos casos. A acidose láctica também pode ocorrer em associação com várias situações fisiopatológicas, incluindo diabetes *mellitus*, e sempre que houver hipoperfusão e hipoxemia tecidual. A acidose láctica é caracterizada pela elevação dos níveis de lactato no sangue (> 5 mmol/L), diminuição do pH, distúrbios eletrolíticos com aumento do intervalo aniônico e aumento da relação lactato/piruvato. Quando a metformina é considerada a causa da acidose láctica, são encontrados no plasma níveis de metformina geralmente > 5 mcg/mL.

A incidência relatada de acidose láctica em pacientes que recebem cloridrato de metformina é muito baixa (aproximadamente 0,03 casos/1.000 paciente-anos, com aproximadamente 0,015 casos fatais/1.000 paciente-anos). Em mais de 20.000 paciente-anos de exposição à metformina em estudos clínicos, não houve relatos de acidose láctica. Os casos relatados ocorreram principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal significativa, incluindo doença renal intrínseca e hipoperfusão renal, freqüente em cenários de múltiplos problemas médico/cirúrgicos e múltiplas medicações concomitantes. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva exigindo manejo farmacológico, em particular com insuficiência cardíaca congestiva aguda ou instável, sob risco de hipoperfusão e hipoxemia, têm risco aumentado de acidose láctica; esse risco aumenta com o grau de disfunção renal e a idade do paciente. O risco de acidose láctica pode, portanto, ser significativamente diminuído por meio da monitoração regular da função renal em pacientes em uso de metformina e com o uso da dose mínima efetiva. Em particular, o tratamento dos pacientes idosos deve ser acompanhado com monitoração cuidadosa da função renal. O tratamento com metformina não deve ser iniciado em pacientes com ≥ 80 anos de idade a menos que as medidas da depuração de creatinina demonstrem que a função renal não está diminuída, pois esses pacientes são mais susceptíveis ao desenvolvimento de acidose láctica. Além disso, a metformina deve ser imediatamente descontinuada na presença de qualquer condição associada à hipoxemia, desidratação ou septicemia. Um vez que a função hepática comprometida pode limitar significativamente a capacidade de depurar o lactato, a metformina geralmente deve ser evitada em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de hepatopatia. Os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, seja aguda ou crônica, quando estiverem tomando metformina, pois o álcool potencializa os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo do lactato. Além disso, a metformina deve ser temporariamente descontinuada antes de qualquer estudo com utilização de radiocontraste intravascular e de qualquer procedimento cirúrgico.

O início da acidose láctica freqüentemente é sutil e acompanhado somente de sintomas inespecíficos, tais como: mal-estar, mialgias, desconforto respiratório, sonolência crescente e desconforto abdominal inespecífico. Pode haver hipotermia, hipotensão e bradiarritmias associadas quando a acidose for mais acentuada. O paciente e o seu médico devem estar cientes da importância de tais sintomas e o paciente deve ser instruído a avisar o médico imediatamente se eles ocorrerem. A metformina deve ser descontinuada até a situação ser esclarecida. Eletrólitos séricos, cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato e mesmo os níveis de metformina sanguíneos podem ser úteis. Uma vez que o paciente esteja estabilizado com qualquer dose de metformina, os sintomas gastrointestinais relacionados à metformina que comumente ocorrem no início do tratamento são improváveis. A ocorrência tardia de sintomas gastrointestinais pode ser causada pela acidose láctica ou por outra doença grave.

Níveis de lactose plasmática venosa em jejum, acima do limite superior da normalidade, porém menores que 5 mmol/L em pacientes que recebem metformina não indicam necessariamente acidose láctica iminente e podem ser explicados por outros mecanismos, tais como diabetes mal controlado ou obesidade, atividade física vigorosa ou problemas técnicos no manuseio das amostras.

Deve-se suspeitar de acidose láctica em qualquer paciente com diabetes e acidose metabólica sem evidência de cetoacidose (cetonúria e cetonemia).

A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Em pacientes com acidose láctica que estejam recebendo metformina, o fármaco deve ser descontinuado imediatamente e medidas de suporte gerais devem ser prontamente instituídas. Uma vez que o cloridrato de metformina é dialisável (com depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas), a hemodiálise imediata é recomendada para correção da acidose e para remover a metformina acumulada. Tais medidas frequentemente resultam em pronta reversão dos sintomas e recuperação (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

Hipoglicemia: a hipoglicemia não ocorre em pacientes que utilizem somente metformina sob circunstâncias normais, mas pode ocorrer quando a ingesta calórica for deficiente, quando exercícios vigorosos não forem compensados por suplementação calórica, durante uso concomitante de outros agentes hipoglicemiantes (tais como sulfoniluréias e insulina) ou etanol. Idosos, debilitados ou pacientes mal nutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente susceptíveis a efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser mal reconhecida em idosos e em pessoas que estão tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso concomitante com medicamentos que podem afetar a função renal ou a disposição da metformina: medicamento(s) concomitante(s) que podem afetar a função renal ou resultar em alterações hemodinâmicas significativas ou que podem interferir com a disposição da metformina, tais como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**) devem ser utilizados com cuidado.

Estudos radiológicos que envolvem o uso intravascular de materiais de contraste iodado (como por exemplo, urografia excretória, colangiografia intravenosa, angiografia e tomografia de varredura computadorizada (TC) com contraste intravascular): estudos com contrastes intravasculares de material iodado podem causar alteração aguda da função renal e foram associados à acidose láctica em pacientes que recebem metformina (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**). Conseqüentemente, quando um desses estudos estiver planejado, JANUMET™ deve ser temporariamente descontinuado antes ou no momento do procedimento, suspenso durante as 48 horas subseqüentes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

Estados hipóxicos: choque cardiovascular de qualquer causa, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia foram associadas à acidose láctica e também podem causar azotemia pré-renal. Se tais eventos ocorrerem em pacientes que recebem JANUMET™, o fármaco deve ser imediatamente descontinuado.

Procedimentos cirúrgicos: o uso de JANUMET™ deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, não associados à restrição de alimentos ou líquidos) e não deve ser reiniciado até que a ingesta oral tenha sido retomada e a função renal avaliada e considerada normal.

Ingestão de álcool: sabe-se que o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. Conseqüentemente, os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica, enquanto estiverem recebendo JANUMET™.

Comprometimento da função hepática: uma vez que a função hepática diminuída foi associada com alguns casos de acidose láctica, JANUMET™ deve geralmente ser evitado por pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de doença hepática.

Níveis de vitamina B₁₂: em estudos clínicos controlados de metformina com 29 semanas de duração, foi observada diminuição para níveis abaixo do normal de níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica, em aproximadamente 7% dos pacientes. Tal diminuição, possivelmente por interferência na absorção de B₁₂ do complexo de fator intrínseco-B₁₂, é, entretanto, muito raramente associada à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação de metformina ou da suplementação de vitamina B₁₂. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros

hematológicos para pacientes que recebem JANUMET™ e qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada.

Certos indivíduos (aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B₁₂ ou cálcio) parecem ser predispostos ao desenvolvimento de níveis abaixo do normal de vitamina B₁₂. Nestes pacientes, pode ser útil a avaliação rotineira da vitamina B₁₂, a intervalos de 2-3 anos.

Mudança no estado clínico de pacientes com diabetes tipo 2 previamente controlado: um paciente com diabetes tipo 2 bem controlado previamente com JANUMET™ que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas (especialmente doenças vagas ou obscuras) deve ser avaliado imediatamente quanto à evidência de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir eletrólitos e cetonas séricas, glicemia e, se indicado, pH sangüíneo, lactato, piruvato e níveis de metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, JANUMET™ deve ser imediatamente interrompido e outras medidas apropriadas de correção devem ser iniciadas.

Descontrole da glicemia: quando um paciente estabilizado em qualquer esquema antidiabético é exposto a situações de estresse, tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer descontrole temporário do controle glicêmico. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET™ e administrar temporariamente insulina. JANUMET™ pode ser reinstituído após a resolução do episódio agudo.

Gravidez

Categoria de risco: B

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

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

Não existem estudos em animais com os componentes combinados de JANUMET™ para avaliar efeitos na reprodução. Os seguintes dados são baseados nos achados de estudos com sitagliptina ou metformina individualmente.

Fosfato de sitagliptina

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

Cloridrato de metformina

A metformina não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses de até 600 mg/kg/dia. Essa exposição representa cerca de 2-6 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos de 2.000 mg, com base nas comparações da área de superfície corporal de ratos e coelhos, respectivamente. A determinação das concentrações fetais demonstraram barreira placentária parcial à metformina.

Lactação

Não foram conduzidos estudos em animais lactantes com os componentes combinados de JANUMET™. Em estudos conduzidos com os componentes individuais, a sitagliptina e a metformina foram excretadas no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a sitagliptina e/ou a metformina são excretadas no leite humano. Portanto, JANUMET™ não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

Uma vez que a sitagliptina e a metformina são substancialmente excretadas pelos rins e porque o envelhecimento pode estar associado com a redução da função renal, JANUMET™ deve ser usado com cautela à medida que a idade aumenta. A seleção das doses deve ser feita com cautela e baseada no monitoramento cuidadoso e regular da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Monitoramento da Função Renal**).

Fosfato de sitagliptina

Nos estudos clínicos, a segurança e a eficácia de JANUMET™ em idosos (≥65 anos de idade, N= 409) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens (<65 anos de idade).

Cloridrato de metformina

Estudos clínicos controlados com a metformina não incluíram número suficiente de pacientes idosos para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens, embora outros experimentos clínicos relatados não tenham mostrado diferenças na resposta entre pacientes idosos e mais jovens. Sabe-se que a metformina é substancialmente excretada pelos rins e, uma vez que o risco de reações adversas graves com esse fármaco é maior em pacientes com função renal diminuída, a metformina deve ser utilizada somente por pacientes com função renal normal (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

Insuficiência hepática

Fosfato de sitagliptina

Em 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 saudáveis, após administração de uma dose única de 100 mg de fosfato de sitagliptina. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

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.

Cloridrato de metformina

Não foram conduzidos estudos de farmacocinética da metformina em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

JANUMETTM não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência renal (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sitagliptina e metformina

A administração concomitante de doses múltiplas de sitagliptina (50 mg) e metformina (1.000 mg) dadas duas vezes ao dia não alterou significativamente a farmacocinética de ambas (sitagliptina e metformina) em pacientes com diabetes tipo 2.

Estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa não foram executados com JANUMETTM, embora tais estudos tenham sido conduzidos com os componentes individuais de JANUMETTM, sitagliptina e metformina.

Fosfato de sitagliptina

Nos estudos de interação medicamentosa, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Com base nesses dados, a sitagliptina não inibe as isoenzimas do sistema do citocromo P450 (CIP) 3A4, 2C8 ou 2C9. Com base nos dados *in vitro*, também não é esperado que a sitagliptina iniba as isoenzimas CYP2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 ou induza a isoenzima 3A4.

Houve discreto aumento na área sob a curva (AUC, 11%) e na média da concentração máxima do fármaco ($C_{m\acute{a}x}$, 18%) da digoxina com administração concomitante de sitagliptina; esses aumentos não parecem ser clinicamente significativos. Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. A AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ da sitagliptina aumentaram aproximadamente 29% e 68%, respectivamente, em indivíduos que receberam a co-administração de uma dose única de 100 mg de sitagliptina e uma dose única de 600 mg de ciclosporina por via oral, um potente inibidor investigativo da p-glicoproteína. As alterações observadas na farmacocinética da sitagliptina não parecem ser clinicamente significativas.

Cloridrato de metformina

Gliburida: em um estudo de interação com dose única em pacientes com diabetes tipo 2, a co-administração de metformina e gliburida não resultou em qualquer alteração na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina. Foram observadas diminuições na AUC e na $C_{m\acute{a}x}$ da gliburida, altamente variáveis. A natureza da dose única desse estudo e a falta de correlação entre os níveis sanguíneos de gliburida e os efeitos farmacodinâmicos tornam incerto o significado clínico dessa interação.

Furosemida: em um estudo de interação medicamentosa com dose única de metformina-furosemida em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os componentes foram afetados pela administração concomitante. A furosemida aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrado com metformina, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC da furosemida foi 31% e 12% menor, respectivamente, do que quando administrada isoladamente e a meia-vida terminal foi diminuída em 32%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não há informação disponível sobre a interação de metformina e furosemida, co-administradas cronicamente.

Nifedipina: um estudo de interação medicamentosa com dose única de metformina-nifedipina em indivíduos saudáveis demonstrou que a co-administração da nifedipina aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC em 20% e 9% respectivamente e aumentou a quantidade excretada na urina. A $T_{m\acute{a}x}$ e a meia-vida não

foram afetadas. A nifedipina parece aumentar a absorção da metformina. A metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina.

Fármacos catiônicos: fármacos catiônicos (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procaínamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) eliminados por secreção tubular renal, teoricamente têm potencial para interagir com a metformina pela competição por sistemas de transporte tubular renal comuns. Tal interação entre a metformina e cimetidina oral foi observada em voluntários saudáveis tanto em dose única como em múltiplas doses em estudos de interação metformina-cimetidina, com aumento de 60% no pico da metformina plasmática e na concentração sanguínea total e aumento de 40% na AUC da metformina no plasma e no sangue total. Não houve alteração na meia-vida de eliminação no estudo de dose única. A metformina não exerceu efeito na farmacocinética da cimetidina. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMETTM e/ou do fármaco catiônico para pacientes que estão tomando medicamentos catiônicos excretados pelo sistema secretório tubular proximal renal.

Outros: determinados fármacos tendem a causar hiperglicemia e podem levar ao descontrole glicêmico. Esses incluem: as tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, compostos tireoidianos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando tais fármacos são administrados a pacientes em uso de JANUMETTM o paciente deve ser rigorosamente observado para manter controle glicêmico adequado.

Em voluntários saudáveis, a farmacocinética da metformina e propranolol e da metformina e ibuprofeno não foram afetadas quando co-administrados em estudos de interação com dose única.

A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante e conseqüentemente é pouco provável a interação com fármacos altamente ligados à essas proteínas, tais como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida, em comparação com as sulfoniluréias, que se ligam extensivamente às proteínas séricas.

REAÇÕES ADVERSAS

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

Em estudos clínicos controlados com placebo, que envolveram pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 sob monoterapia com metformina, a adição de 100 mg de fosfato de sitagliptina uma vez ao dia foi bem tolerada. A incidência global de efeitos adversos relatada em pacientes em uso de sitagliptina e metformina foi semelhante à relatada em pacientes em uso de placebo e metformina.

Em um estudo de 24 semanas, controlado com placebo, 464 pacientes que recebiam metformina receberam 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia e 237 pacientes receberam placebo e metformina. O único evento adverso relacionado à medicação relatado à uma incidência $\geq 1\%$ em pacientes que receberam sitagliptina e metformina foi náusea (100 mg de sitagliptina e metformina, 1,1% placebo e metformina, 0,4%).

A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam sitagliptina mais metformina foi semelhante à observada com o placebo e a metformina (100 mg de sitagliptina e metformina, 1,3%; placebo e metformina, 2,1%). A incidência de experiências adversas gastrointestinais selecionadas em pacientes que receberam sitagliptina e metformina também foi semelhante à observada com placebo e metformina: náuseas (sitagliptina e metformina, 1,3%, placebo e metformina, 0,8%), vômitos (1,1%, 0,8%), dor abdominal (2,2%, 3,8%) e diarreia (2,4% e 2,5%).

A incidência de experiências laboratoriais adversas foi semelhante entre os pacientes que receberam sitagliptina e metformina (7,6%) em comparação à observada em pacientes que receberam placebo e metformina (8,7%). Não foram observadas alterações clinicamente significativa nos sinais vitais ou no ECG (inclusive no intervalo QTc) com o tratamento com sitagliptina e metformina.

As experiências adversas mais comuns (> 5%), causadas pela introdução da metformina foram diarreia, náuseas/vômito, flatulência, desconforto abdominal, indigestão, astenia e cefaléia.

Experiência Pós-comercialização:

Foram identificadas as reações adversas adicionais relatadas a seguir durante o uso pós-comercialização de JANUMET™ ou sitagliptina, um dos componentes de JANUMET™. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, em geral não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

As reações de hipersensibilidade incluem anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e condições cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson (veja **CONTRA-INDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS, Fosfato de sitagliptina, Reações de hipersensibilidade**); infecção do aparelho respiratório superior; nasofaringite.

ACHADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

Fosfato de sitagliptina

Em 4 estudos controlados com placebo agrupados, foi observado pequeno aumento na média dos níveis de ácido úrico (aproximadamente 0,2 mg/dL de diferença em relação ao placebo; média no período basal aproximadamente 5,0 a 5,5 mg/dL) em pacientes que receberam sitagliptina. Não foi relatado aumento da incidência de gota. Além disso, foi observado discreto aumento no número de leucócitos (aproximadamente 200 células/microL de diferença versus o placebo; número médio de leucócitos no período basal de aproximadamente 6.600 células/microL), decorrente de pequeno aumento de neutrófilos. Essas alterações nos parâmetros laboratoriais não são consideradas clinicamente importantes.

Cloridrato de metformina

Em estudos clínicos controlados com metformina e duração de 29 semanas, foi observado diminuição dos níveis séricos de vitamina B₁₂ que eram previamente normais para níveis abaixo do normal, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. Tal decréscimo possivelmente causado pela interferência na absorção da vitamina B₁₂ do complexo fator intrínseco-B₁₂, é, entretanto, muito raramente associado à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação da metformina ou com a suplementação de vitamina B₁₂ (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**).

SUPERDOSE

Fosfato de sitagliptina

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

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

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

Cloridrato de metformina

Já ocorreu superdose de cloridrato de metformina, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia em aproximadamente 10% dos casos, mas não foi estabelecida associação causal com o cloridrato de metformina. Foi relatada acidose láctica em aproximadamente 32% dos casos de superdose de metformina (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável, com depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Conseqüentemente, a hemodiálise pode ser útil para remoção do fármaco acumulado em caso de suspeita de superdose com metformina.

ARMAZENAGEM

Mantenha o medicamento acondicionado em temperatura entre 15°C e 30° C. Não use este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.

Dizeres Legais

Registro MS - 1.0029.0177

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido por:

Patheon Puerto Rico, Inc.

Villa Blanca Industrial Park

State Rd. 1, Km 34,8

Caguas, Porto Rico 00725

Embalado por:

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

Av. División del Norte 3377

Colonia Xotepingo, México, D.F.

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

WPPI 102007

MSD on line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Venda sob prescrição médica