



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

7756

BUENOS AIRES, 14 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012026-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para las Especialidades Medicinales denominadas JANUMET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg y JANUMET XR / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; SITAGLIPTINA 100 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.225.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

7756

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 243 obra el informe técnico favorable de la Dirección Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada JANUMET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg -



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 756

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg y JANUMET XR / SITAGLIPTINA -
METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, SITAGLIPTINA 50 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; SITAGLIPTINA 100 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado N°
54.225 y Disposición N° 7315/07, propiedad de la firma MERCK SHARP &
DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 122 a 190, para
los prospectos y de fojas 191 a 214, para la información para el paciente.
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 7315/07 los prospectos autorizados por las fojas 122 a 144 y la
información para el paciente autorizada por las fojas 191 a 198, de las
aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.225 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

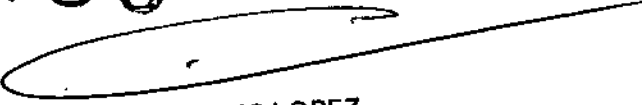
DISPOSICIÓN N° **7756**

disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012026-14-5

DISPOSICIÓN N° **7756**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

47



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7756** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.225 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: JANUMET / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg y JANUMET XR / SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; SITAGLIPTINA 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; SITAGLIPTINA 100 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7315/07.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010040-07-2.-



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4793/13.-	Prospectos de fs. 122 a 190, corresponde desglosar de fs. 122 a 144. Información para el paciente de fs. 191 a 214, corresponde desglosar de fs. 191 a 198.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 54.225 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 NOV 2014, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012026-14-5

DISPOSICIÓN N°

7756

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
 Administrador Nacional
 A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

7777



PROYECTO DE PROSPECTO

JANUMET®

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO, MSD

50/500 mg - 50/850 mg - 50/1000 mg

Comprimidos Recubiertos

JANUMET® XR

SITAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO, MSD

50/500 mg - 50/1000 mg - 100/1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de **JANUMET®** contiene:

	50/500 mg	50/850 mg	50/1000 mg
Sitagliptina (como fosfato monohidratado)	50 mg	50 mg	50 mg
Metformina Clorhidrato	500 mg	850 mg	1000 mg
Celulosa Microcristalina	59,30 mg	96,64 mg	112,3 mg
Polivinilpirrolidona	48,23 mg	78,19 mg	91,0 mg
Estearil Fumarato de Sodio	13,78 mg	22,34 mg	26,00 mg
Lauril Sulfato de Sodio	3,445 mg	5,590 mg	6,500 mg
OPADRY II Rosa (85F94203)	17,23 mg	---	---
OPADRY II Rosa (85F94182)	---	27,93 mg	---
OPADRY II Rojo (85F15464)	---	---	32,50 mg

(Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro)

Cada comprimido de liberación prolongada de **JANUMET® XR** contiene:

50/500 mg 50/1000 mg 100/1000 mg

Jose Merone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Golzentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



		7756	1000,0
Metformina clorhidrato	500,0 mg	1000,0	1000,0 mg
Sitagliptina (como sitagliptina fosfato)	50 mg	50 mg	100,0 mg
Povidona (K29/32)	37,63 mg	75,27 mg	75,27 mg
Hipromelosa 2208 (K100M)	320,0 mg	317,6 mg	317,6 mg
Celulosa microcristalina PH 102	117,4 mg	---	---
Dióxido de silicio coloidal	5,000 mg	7,143 mg	7,143 mg
Estearil fumarato de sodio	20,00 mg	28,57 mg	28,57 mg
Galato de propilo	0,6821 mg	0,6821 mg	1,364 mg
Hipromelosa 2910	40,16 mg	40,16 mg	80,31 mg
Polietilenglicol 3350	8,031 mg	8,031 mg	16,06 mg
Caolín	16,06 mg	16,06 mg	32,13 mg
OPADRY @ 20A99171	27,10 mg	---	---
OPADRY @ 20A91487	---	31,15 mg	---
OPADRY @ 20A99172			33,74 mg
Cera carnauba	0,032 mg	0,040 mg	0,040 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiantes.

Según Código ATC se clasifica como A10BD07 – Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de diabetes- hipoglucemiantes orales..

INDICACIONES:

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2:

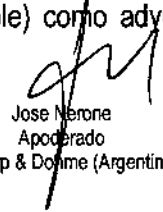
JANUMET® y JANUMET® XR están indicados como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes.


JANUMET® y JANUMET® XR están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

JANUMET® y JANUMET® XR están indicados como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y una sulfonilurea.

JANUMET® y JANUMET® XR está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPARγ (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ.

JANUMET® y JANUMET® XR también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos


 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

2
 **Confidencial**


 Sebastián Goldent
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Tanto JANUMET® como JANUMET® XR (Sitagliptina/ Metformina Clorhidrato) son la combinación de dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el clorhidrato de metformina, un miembro de la clase de las biguanidas.

Sitagliptina

La Sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretina activas conocidas, el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor producción de glucosa hepática. Este mecanismo es diferente al mecanismo observado con las sulfonilureas. Las sulfonilureas provocan la liberación de insulina aún cuando los niveles de glucosa son bajos, lo cual puede conducir a hipoglucemia inducida por la sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 que, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas DPP-8 o DPP-9 estrechamente relacionadas. Sitagliptina difiere en cuanto a su estructura química y acción farmacológica respecto a los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPARγ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de amilina.

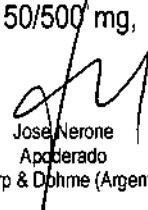
Clorhidrato de metformina


La metformina es un agente hipoglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 disminuyendo la glucosa tanto basal como plasmática posprandial. Su mecanismo de acción farmacológico es diferente al de otras clases de agentes hipoglucemiantes. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, reduce la absorción intestinal de la glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización de la glucosa periférica. En contraposición a las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (salvo en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES, *Clorhidrato de metformina*) y no provoca hiperinsulinemia. En el tratamiento con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina en plasma durante todo el día pueden disminuir realmente.

FARMACOCINÉTICA

JANUMET®

Los resultados del estudio definitivo de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos en combinación de 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg de JANUMET® (sitagliptina/ metformina clorhidrato) son


José Nerone
Aprobado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

3
 **Confidencial**


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



7756

bioequivalentes a la co-administración de las dosis correspondientes de fosfato de sitagliptina (JANUMET®) y clorhidrato de metformina en comprimidos individuales.

Debido a que la bioequivalencia está demostrada, en los comprimidos disponibles con combinaciones de dosis mayores y menores, la bioequivalencia es conferida la dosis combinada de 50 mg/850 mg (sitagliptina/metformina).

JANUMET® XR

Los resultados de un estudio de bioequivalencia realizado con individuos sanos demostraron que JANUMET® XR 50 mg/500 mg y 100 mg/1000 mg son bioequivalentes a la coadministración de sus correspondientes dosis de sitagliptina y clorhidrato de metformina liberación prolongada.

También se demostró la bioequivalencia entre dos comprimidos de JANUMET® XR 50 mg/500 mg y un comprimido de JANUMET® XR 100mg/1000 mg.

En un estudio cruzado realizado con individuos sanos, el AUC y la Cmax para sitagliptina y el AUC para metformina tras la administración de una única dosis de JANUMET® XR 50/500 mg fueron similares a los observados tras la administración de una única dosis de JANUMET® 50/500 mg. Luego de la administración de una dosis de JANUMET® XR 50/500 mg, el valor medio de Cmax para metformina fue 30% inferior y el Tmax medio fue 4 horas más tarde en comparación con los valores correspondientes tras la administración de una dosis de JANUMET® 50/500 mg. Dichas observaciones son consistentes con la liberación modificada de metformina asociada a la formulación de JANUMET® XR.

Luego de la administración de dos comprimidos de JANUMET® XR @ 50 mg/1000 mg una vez al día durante la cena por 7 días en adultos sanos, los niveles estables de sitagliptina y metformina se alcanzaron al día 4 y 5 respectivamente. El Tmax medio en estado estable para sitagliptina y metformina fueron 3 y 8 horas respectivamente. El Tmax medio para sitagliptina y metformina tras la administración de un solo comprimido fue 3 y 3,5 horas respectivamente.

Absorción


JANUMET®


Fosfato de sitagliptina

La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente 87 %. La co-administración de fosfato de sitagliptina y una dieta rica en grasas no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones de ayuno es de aproximadamente 50-60 %. Los estudios en los que se utilizó dosis únicas orales de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 a 1500 mg, y de 850 a 2550 mg, indican ausencia de proporcionalidad de dosis cuando las mismas se incrementan, debido a disminuciones de la absorción por sobre alteraciones de la eliminación. Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan levemente la absorción de metformina, como se observa en las disminuciones del pico de concentración plasmática (C_{max}) de aproximadamente 40 %, un 25 % de disminución del área de concentración plasmática versus la curva en el tiempo (ABC), y una prolongación de 35 minutos, en el tiempo de alcance del pico de concentración plasmática máxima (T_{max}), luego de la administración de una dosis única de un comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, comparado con el mismo comprimido en la misma concentración administrado solo. La importancia clínica de estas disminuciones se desconoce.


 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.


 4
Confidencial


 Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



JANUMET® XR

Tras la administración de JANUMET® XR con un alimento rico en grasas, el AUC de sitagliptina no se vio alterada. El Cmax disminuyó un 17% mientras que el Tmax se mantuvo inalterado en comparación con la administración en ayunas. Con la metformina se observó un incremento en el AUC del 62%, el Cmax disminuyó un 9% y el Tmax medio se reportó 2 horas más tarde en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

Fosfato de sitagliptina

La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Clorhidrato de metformina

El volumen aparente de distribución de metformina luego de la administración de una única dosis oral en comprimidos de 850 mg clorhidrato de metformina fue en promedio 654 ± 358 L. La metformina se une pobremente a las proteínas plasmáticas, en contraposición a las sulfonilureas que se unen a proteínas en proporciones mayores al 90 %. La metformina se incorpora a los eritrocitos aparentemente en función del tiempo. En las dosis clínicas habituales, y en los esquemas de dosificación de comprimidos de clorhidrato de metformina, las concentraciones estables en plasma de la metformina se alcanzan entre las 24-48 horas y son generalmente inferiores a 1 mcg/mL. Durante estudios clínicos controlados de metformina, los niveles máximos de metformina en plasma no excedieron los 5 mg/ml, aún en las dosis máximas.

Metabolismo

Fosfato de sitagliptina

La sitagliptina es primordialmente eliminada sin cambios en la orina, y su paso metabólico es menor. Aproximadamente el 79 % de sitagliptina, se excreta sin cambios por orina.

Luego de una dosis oral de [¹⁴C] sitagliptina, se excretó aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en trazas seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de sitagliptina. Los estudios *in vitro* mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del CYP2C8.

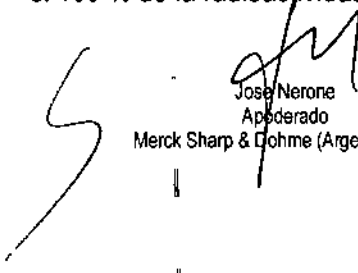
Clorhidrato de metformina

Los estudios de administración de una dosis única intravenosa de metformina en sujetos sanos, demuestran que es excretada sin cambios por orina sin metabolismo hepático (no se identificaron metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

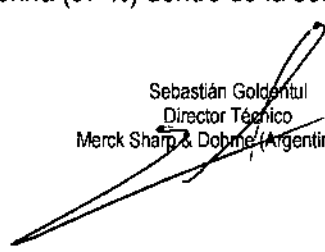
Eliminación

Fosfato de sitagliptina

Luego de la administración oral de una dosis de [¹⁴C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

5
Confidencial


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

775 A  **MSD**



a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente $t_{1/2}$ luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas y el clearance renal fue de aproximadamente 350 mL/min. La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la p-glicoproteína, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el clearance renal de sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el clearance de creatinina, lo que indicaría que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de la metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente un 90 % de la droga absorbida se elimina por la vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación de aproximadamente 6,2 horas. La vida media de eliminación en sangre es de aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa eritrocitaria puede ser el compartimento de distribución.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

JANUMET®

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con JANUMET® debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

JANUMET® debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de JANUMET® consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

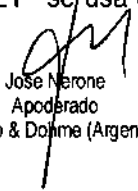
Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina


En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, JANUMET® debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

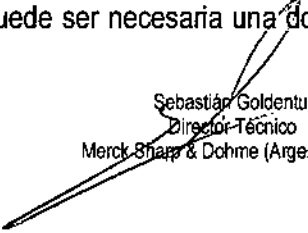
Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina junto con una sulfonilurea.

La dosis de JANUMET® consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente.

Cuando JANUMET® se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

6
 **Confidencial**


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ :

La dosis de JANUMET® consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis de JANUMET® consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando JANUMET® se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, JANUMET® está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía.

Pacientes con insuficiencia renal

No debe usarse JANUMET® en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No debe usarse JANUMET® en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, JANUMET® debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución.

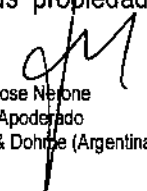
Población pediátrica

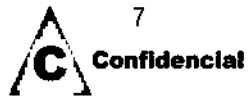
JANUMET® no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

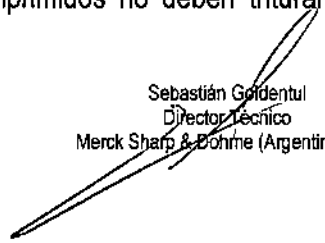
JANUMET® XR

JANUMET® XR debe ser administrado una vez al día con las comidas, preferentemente por la noche. La dosis deberá ser aumentada de manera gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. A su vez, la administración de JANUMET® XR con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas de metformina.

Para preservar sus propiedades de liberación prolongada, los comprimidos no deben triturarse, partirse ni masticarse.


Jose Néron
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.




Sebastián Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



Dosis recomendada

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con JANUMET® XR debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina.

Tanto la terapia combinada inicial como de mantenimiento deberá ser individualizada y bajo discreción del médico.

Pacientes que no estén actualmente bajo tratamiento con metformina

La dosis inicial diaria recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina liberación prolongada. Los pacientes que presenten un inadecuado control de la glucemia con dichas dosis de metformina pueden ser titulados gradualmente para evitar los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina a una dosis diaria máxima recomendada.

Pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con metformina

La dosis inicial diaria recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis previamente prescrita de metformina.

Paciente que ya se encuentran bajo tratamiento con metformina liberación inmediata 850 mg dos veces al día o 1000 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de JANUMET® XR es dos comprimidos tomados juntos de 50 mg sitagliptina/1000 mg metformina liberación prolongadas una vez al día.

Cambio de JANUMET® a JANUMET XR®

Se recomienda mantener la misma dosis total diaria de sitagliptina y metformina al cambiar de JANUMET® a JANUMET® XR. Los pacientes que presenten un inadecuado control glucémico con la dosis de metformina, pueden incrementarla gradualmente, a fin de reducir los efectos indeseados gastrointestinales asociados con metformina hasta la dosis diaria máxima recomendada.

JANUMET® XR debe ser administrado con las comidas a fin de reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados a la metformina. JANUMET® XR se administra una vez al día junto con la cena preferiblemente. Los comprimidos de JANUMET® XR no deben ser triturados, partidos o masticados.

JANUMET® XR 100 mg/1000 mg deberá ser ingerido como una única tableta una vez al día. Los pacientes que requieran dos comprimidos de JANUMET® XR ya sea 50 mg/500 mg o 50 mg/1000 mg deberán ingerir ambos comprimidos juntos una vez al día.

Pacientes tratados con insulina o un estimulante de liberación de insulina (por ejemplo sulfonilureas).

La co-administración de JANUMET® XR con insulina o un secretagogo de insulina (ejemplo sulfonilureas) puede requerir dosis más bajas de insulina o del estimulante de liberación de insulina a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se han realizado estudios para evaluar específicamente la seguridad y eficacia de JANUMET® XR en pacientes tratados previamente con agentes antihiper glucemiantes y que hayan cambiado a JANUMET® XR. Cualquier cambio que se efectúe en la terapia de diabetes tipo 2 debe ser efectuado con precaución y bajo un

Jose Nirone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

8
C Confidencial

Sebastián Goidental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



estrecho monitoreo dado que puede ocurrir alteraciones en el control de la glucemia.

CONTRAINDICACIONES

JANUMET® / JANUMET® XR está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. (Ver PRECAUCIONES, Reacciones de hipersensibilidad y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia post comercialización).
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min);
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - Deshidratación,
 - Infección grave,
 - Shock,
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados;
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - Infarto de miocardio reciente,
 - Shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- Lactancia.

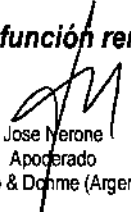
PRECAUCIONES:


JANUMET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis:

En experiencias post comercialización hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver REACCIONES ADVERSAS, experiencias post comercialización). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, JANUMET® / JANUMET® XR y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse.

Monitoreo de la función renal:


 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

9
 **Confidencial**


 Sebastian Godentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



7756

Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir JANUMET®/JANUMET® XR. En pacientes de edad avanzada, JANUMET®/JANUMET® XR se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquellos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular. Antes de comenzar el tratamiento con JANUMET®/JANUMET® XR y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar JANUMET®/JANUMET® XR si se presentan evidencias de deterioro renal.

1

Hipoglucemia en combinación con sulfonilureas o insulina

Como es típico con otros agentes antihiper glucemiantes se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina y metformina en combinación con sulfonilurea o insulina, (ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

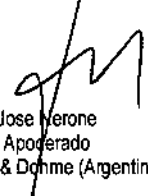
Sitagliptina

Uso en combinación con sulfonilureas o con insulina:

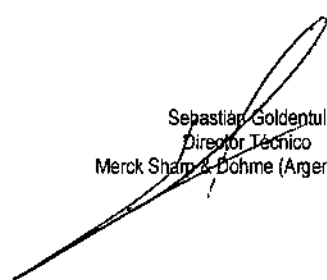
En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros agentes antihiper glucemiantes se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina y metformina en combinación con sulfonilurea o insulina, (Ver EFECTOS ADVERSOS) Por lo tanto para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones de Hipersensibilidad:

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET®/JANUMET® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUMET®/JANUMET® XR, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-comercialización).


Jose Verone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

10
C Confidencial


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



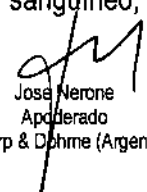
Acidosis láctica

Clorhidrato de metformina

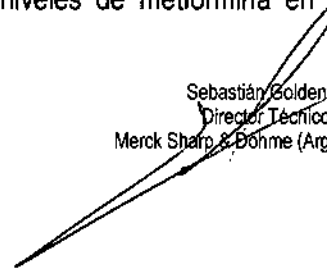
La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET® / JANUMET® XR (sitagliptina/ metformina clorhidrato). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, inclusive diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con un anion gap incrementado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 µg/ml.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que recibían clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos por cada 1.000 años paciente, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1.000 años paciente). En más de 20.000 años paciente de exposición a metformina en ensayos clínicos, no hubo ningún informe de acidosis láctica. Los casos que se informaron se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluidos aquellos tanto con enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/ quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que reciban metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico.

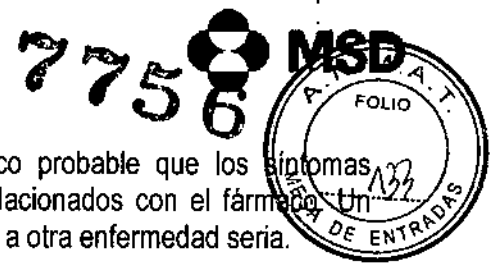
El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez


Jose Nerone
Aprobado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

11
C **Confidencial**


Sebastian Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

La presentación de niveles de lactato en plasma venoso en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manipuleo de la muestra.

Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver CONTRAINDICACIONES).

Hipoglucemia

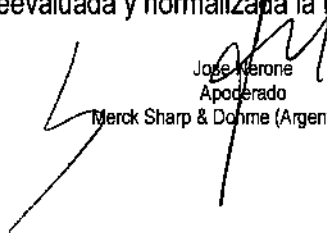
En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban solamente metformina, pero puede ocurrir ante incorporación deficiente de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquéllos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bloqueantes β-adrenérgicas.


Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina:

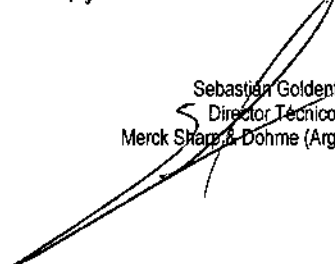
Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, *Clorhidrato de metformina*), se deben utilizar con precaución.

Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de iodo (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular):

Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de iodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de JANUMET®/JANUMET® XR se debe discontinuar temporariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste/suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal.


 Jose Verone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

12
 **Confidencial**


 Sebastian Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7735



Estados de hipoxia:

Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociadas con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerrenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con JANUMET®/JANUMET® XR, el medicamento se debe discontinuar de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos:

El uso de JANUMET®/JANUMET® XR debe suspenderse temporariamente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal.

Consumo de alcohol:

Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciban JANUMET®/JANUMET® XR se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica.

Función hepática deteriorada:

Dado que contar con una función hepática deteriorada se asoció a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de JANUMET®/JANUMET® XR en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas.

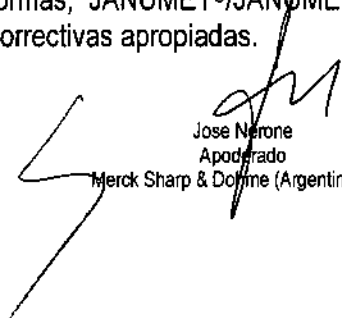
Niveles de vitamina B₁₂:

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B₁₂ de parte del complejo factor intrínseco de la B₁₂ se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B₁₂. En pacientes bajo tratamiento con JANUMET®/JANUMET® XR se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B₁₂ en suero a intervalos de dos a tres años.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada bajo tratamiento con JANUMET®/JANUMET® XR que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, JANUMET®/JANUMET® XR debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.


 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

+ 13
 **Confidencial**


 Sebastian Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Pérdida de control del nivel de glucemia

Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporal del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender JANUMET®/JANUMET® XR y administrar insulina en forma temporal. JANUMET®/JANUMET® XR se puede reinstaurar después de resuelto el episodio agudo.

Embarazo:

Categoría B

No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con JANUMET®/JANUMET® XR o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de JANUMET®/JANUMET® XR en mujeres embarazadas. JANUMET®/JANUMET® XR, tal como los demás agentes hipoglucemiantes orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo.

JANUMET®/JANUMET® XR podrá ser empleado durante el embarazo sólo si es realmente necesario.

Con los productos combinados en JANUMET®/JANUMET® XR no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente.

Sitagliptina

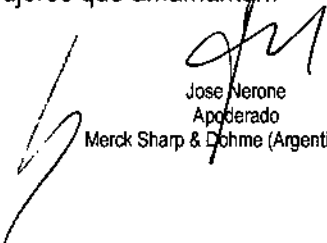
Sitagliptina no resultó teratogena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales (carencia de costillas, costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos.

Clorhidrato de metformina

Metformina no resultó teratogena en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de JANUMET®/JANUMET® XR. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, JANUMET®/JANUMET® XR no debe ser utilizado por mujeres que amamantan.


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

14
C **Confidencial**


Sebastián Góndenzul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

7756



Uso Pediátrico

No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años.

Uso en Personas de Edad Avanzada

Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, JANUMET®/JANUMET XR debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver PRECAUCIONES, *Monitoreo de la función renal*).

Sitagliptina

En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas añosas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes añosos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES).

Interacciones Medicamentosas

Sitagliptina y Clorhidrato de metformina

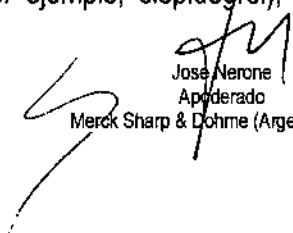
La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces por día.) y metformina (1.000 mg dos veces por día) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con JANUMET®/JANUMET® XR. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de JANUMET®/JANUMET® XR, sitagliptina y metformina.

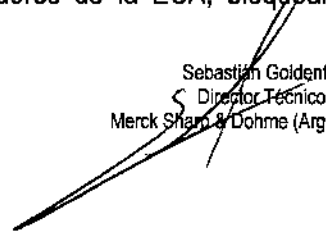
Sitagliptina

En estudios de interacción medicamentosa, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos *in vitro*, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoformas CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni tampoco que induzca a CYP3A4.

Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor


José Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

15
C Confidencial


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistaminicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

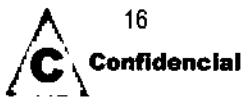
Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinámica toman incierta la importancia clínica de dicha interacción.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa metformina-furosemida de dosis única en sujetos sanos demostró que los parámetros de farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. Furosemida incrementó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el ABC en sangre en 15%, sin que se registrara ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se la administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida resultaron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se la administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No se dispone de ninguna información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran en forma crónica.

Nifedipina: Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el ABC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina.

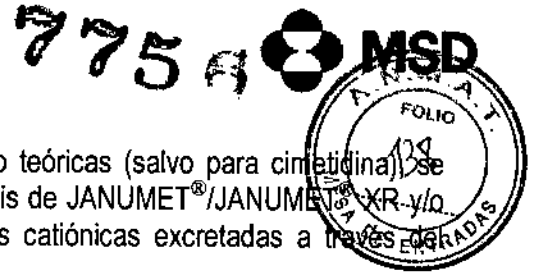
Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre pura máximas de metformina, y un aumento de 40% en el ABC plasmática y de sangre pura de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la

José Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina) se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de JANUMET®/JANUMET® XR y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal.

Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales cálcicos, e isoniazida. Cuando tales drogas se administren a un paciente que reciba JANUMET®/JANUMET® XR, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas al ser coadministrados en estudios de interacción de dosis únicas.

Metformina prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y tiene, por lo tanto, una menor probabilidad de interactuar con fármacos que se unen altamente a las proteínas, como ser salicatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, comparado con las sulfonilureas, las cuales se unen en forma extensa a las proteínas séricas

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

La administración conjunta de metformina con Ácido Tióctico puede potenciar el efecto hipoglucemiante.

REACCIONES ADVERSAS:

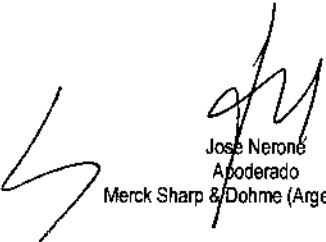
No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de JANUMET®, pero se ha demostrado la bioequivalencia de JANUMET® con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver FARMACOCINETICA).


Terapia de combinación de Sitagliptina y metformina

A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1).

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización


 José Nerón
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

17
 **Confidencial**


 Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



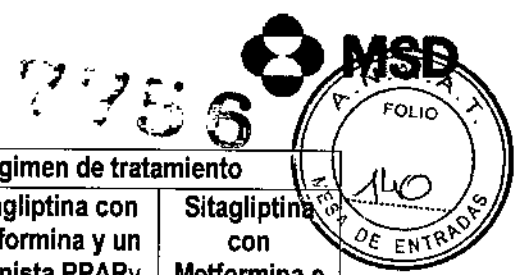
Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento			
	Sitagliptina con Metformina	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPARγ (rosiglitazona)	Sitagliptina con Metformina e insulina
Tiempo de seguimiento	semana 24	semana 24	semana 18	semana 24
Infecciones e infestaciones				
Infección cutánea por hongos			Poco frecuentes†	
Trastornos del sistema inmunológico				
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas †	Frecuencia no conocida			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia†		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuentes	Poco frecuentes
Somnolencia	Poco frecuentes			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos			Frecuentes†	
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
Náuseas	Frecuentes			
Estreñimiento		Frecuentes		
Dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
Vómitos	Frecuentes	Frecuencia no conocida*	Frecuentes	Frecuencia no Conocida*
Sequedad de boca				Poco frecuentes

[Signature]
 Jose Negrone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

18
C Confidencial

[Signature]
 Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



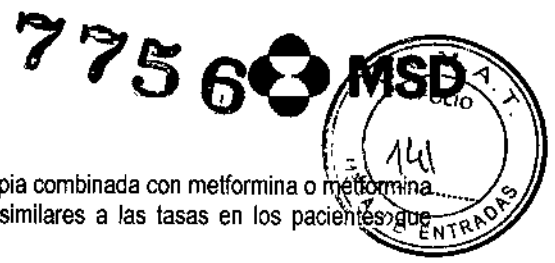
Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento			
	Sitagliptina con Metformina	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPARγ (rosiglitazona)	Sitagliptina con Metformina e insulina
Tiempo de seguimiento	semana 24	semana 24	semana 18	semana 24
Pancreatitis aguda †	Frecuencia no conocida			
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante†	Frecuencia no conocida			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Angioedema†	Frecuencia no conocida			
Erupción cutánea†	Frecuencia no conocida			
Urticaria†	Frecuencia no conocida			
Vasculitis cutánea†	Frecuencia no conocida			
Enfermedades exfoliativas de la piel† incluyendo síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia†	Frecuencia no conocida			
Mialgia†	Frecuencia no conocida			
Dolor en extremidades				
Dolor de espalda				
Trastornos renales y urinarios				
Función renal alterada†	Frecuencia no conocida			
Insuficiencia renal aguda†	Frecuencia no conocida			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico			Frecuentes†	
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuentes			

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

19
C **Confidencial**

[Signature]
 Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPARγ, las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo.

†Tiempo de seguimiento de 54 semanas.

*Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas

Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas relacionadas con el fármaco fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los leucocitos respecto a placebo; nivel basal medio de leucocitos de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc).

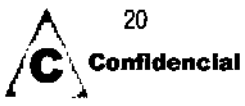
Metformina

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Acidosis láctica	Muy raras
Déficit de vitamina B12a	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Gusto metálico	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales b	Muy

Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

7756



	frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Urticaria, eritema, prurito	Muy raras

a El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica).

b Los síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente.

Metformina liberación prolongada

En un estudio clínico de 24 semanas de duración en el que se administró metformina liberación prolongada o placebo a una terapia de gliburida, las reacciones adversas reportada en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor que el placebo fueron hipoglucemia, diarrea y náuseas.

Pruebas de laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de alteraciones en la pruebas de laboratorio observada fue similar tanto para pacientes tratados con sitagliptina y metformina como para pacientes que recibieron placebo y metformina.

En la mayoría de los estudios pero no en todos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos debido a un aumento en el recuento de neutrófilos. Dicho cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

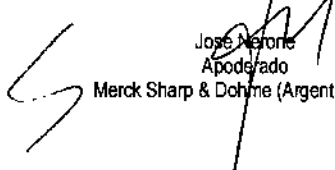
Clorhidrato de metformina

En estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración con metformina, se observó, en aproximadamente el 7% de los pacientes, una disminución por debajo del nivel normal de vitamina B12 sérica, sin manifestaciones clínicas. Dicha disminución, debida posiblemente a una alteración en la absorción de vitamina B12 por el complejo vitamina B12-factor intrínseco, es raramente asociada con anemia siendo reversible al discontinuar la administración de metformina o al emplear suplementos de vitamina B12.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso postaprobación de sitagliptina con o sin metformina y/o en combinación con otra medicación antidiabética. Debido a que dichas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Las reacciones adversas reportadas fueron: reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea, condiciones exfoliativas de piel como el síndrome de Stevens-Johnson; infecciones del tracto respiratorio superior; elevación de las enzimas hepáticas; pancreatitis aguda


José Néroni
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

21
C Confidencial


Sebastián Goldental
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de la función renal incluyendo falla renal aguda (que a veces requiere diálisis); constipación; vómitos; cefalea, artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTC, los cuales no fueron considerados clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples Fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 400 mg por día durante periodos de hasta 28 días.

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario.

Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodiálisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica (ver PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina). Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia. Por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

JANUMET® 50/500 mg, JANUMET® 50/850 mg y JANUMET® 50/1000 mg se presentan en envases conteniendo 7, 10, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

JANUMET® XR 50/500 mg y JANUMET® XR 50/1000 mg se presentan en botellas conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada

JANUMET® XR 100/1000 mg se presenta en botellas conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada.

[Signature]
Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

22
Confidencial

[Signature]
Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C.
MANTENER EL ENVASE CERRADO.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.225
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.
Última Revisión ANMAT: ...

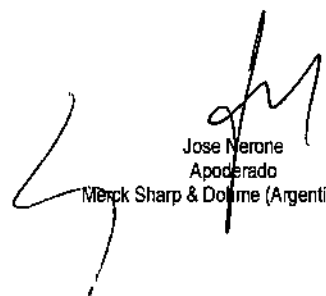
Importado y comercializado en Argentina por:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Director Técnico: Sebastián D. Goldentul, Farmacéutico.

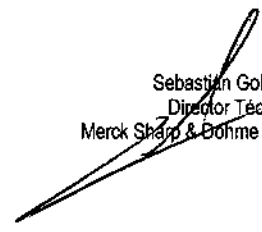
JANUMET® es fabricado en Estados Unidos de Norteamérica por:
State Road 670 Km. 2.7
Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos

JANUMET® XR es fabricado en Estados Unidos de Norteamérica por:
MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC,
State Road 2, Km. 60,3
Arecibo, Puerto Rico – Estados Unidos

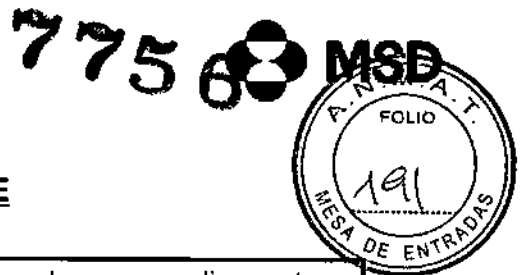
WPC-JMT-T-022014


Jose Merone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

23
C **Confidencial**


Sebastian Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Algo de la información del prospecto anterior puede haber cambiado.
Recuerde que su médico le ha recetado JANUMET®/JANUMET® XR solamente para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es JANUMET® y JANUMET® XR?

JANUMET® es un comprimido que contiene sitagliptina y metformina clorhidrato como ingredientes activos.

JANUMET® debe tomarse dos veces al día.

JANUMET® XR es un comprimido que contiene sitagliptina y metformina clorhidrato liberación prolongada como ingredientes activos.

JANUMET® XR debe tomarse una vez al día.

Además JANUMET® y JANUMET® XR contienen los siguientes ingredientes inactivos:

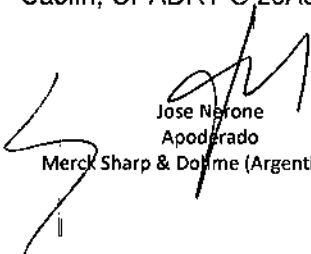
JANUMET® 50/500 mg: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, OPADRY II Rosa (85F94203).

JANUMET® 50/850 mg: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, OPADRY II Rosa (85F94182).

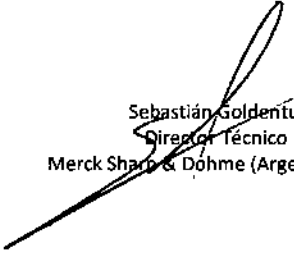
JANUMET® 50/1000 mg: celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, OPADRY II Rojo (85F15464).

JANUMET® XR 50/500 mg: Povidona (K29/32), Hipromelosa 2208 (K100M), Celulosa microcristalina PH 102, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Galato de propilo, Hipromelosa 2910, Polietilenglicol 3350, Caolín, OPADRY ® 20A99171, Cera carnauba.

JANUMET® XR 50/1000 mg: Povidona (K29/32), Hipromelosa 2208 (K100M), Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Galato de propilo, Hipromelosa 2910, Polietilenglicol 3350, Caolín, OPADRY ® 20A91487, Cera carnauba.


Jose Nefone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

 **Confidencial**


Sebastian Goldenfuf
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



JANUMET® XR 100/1000 mg: Povidona (K29/32), Hipromelosa 2208 (K100M), Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Galato de propilo, Hipromelosa 2910, Polietilenglicol 3350 Caolín, OPADRY® 20A99172, Cera carnauba.

JANUMET® y JANUMET® XR es una combinación de sitagliptina y metformina clorhidrato, que disminuyen los niveles de azúcar en sangre. La sitagliptina pertenece a una clase de drogas denominadas inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4). La metformina pertenece a una clase de drogas denominados biguanidas.

La sitagliptina y la metformina actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 también es conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Tanto JANUMET® como JANUMET® XR disminuyen los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ayuda a mejorar los niveles de insulina tras la ingesta de comida, aumenta la respuesta a la insulina secretada por el cuerpo, disminuye la cantidad de azúcar producida por el cuerpo. Es poco probable que produzca una baja en los niveles de azúcar en sangre.

¿Por qué mi médico me ha recetado JANUMET® o JANUMET® XR?

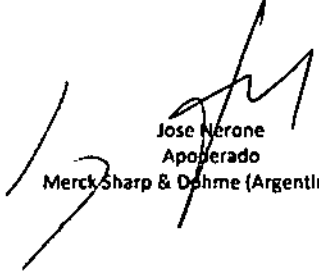
Su médico le ha prescrito JANUMET® o JANUMET® XR, junto con la dieta y el ejercicio, para ayudar a disminuir su nivel de azúcar en la sangre.

¿Qué es la diabetes mellitus tipo 2?

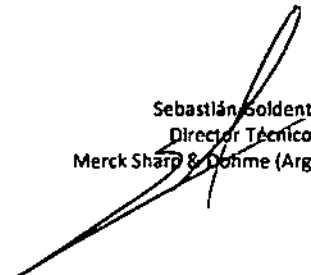
La diabetes mellitus tipo 2 también se llama diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en la que su cuerpo no produce insulina suficiente y la insulina que produce su cuerpo no funciona tan bien como debería. Su cuerpo puede también producir demasiado azúcar. Cuando esto ocurre, se acumula azúcar (glucosa) en la sangre. Esto puede conducir a problemas médicos graves

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es reducir el azúcar en la sangre a un nivel normal. La reducción y el control de azúcar en la sangre puede ayudar a prevenir o retrasar las complicaciones de la diabetes tales como problemas del corazón, problemas renales, ceguera y amputaciones.

El azúcar en la sangre puede disminuirse por la dieta y el ejercicio, y por ciertos medicamentos.


Jose Nerone
ApoDERADO
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.




Sebastián Soldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR JANUMET® o JANUMET® XR?

¿Quién no debe tomar JANUMET® o JANUMET® XR?

No tome JANUMET® o JANUMET® XR si usted:

- Tiene diabetes tipo 1.
- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas cardíacos tales como insuficiencia cardíaca congestiva que se trata con diferentes medicamentos.
- Es alérgico a la sitagliptina, la metformina clorhidrato u otro componente de JANUMET® o JANUMET® XR.
- Tiene acidosis metabólica o cetoacidosis diabética.
- Va a hacerse una radiografía para la que deben inyectarle un contraste. Necesitará dejar de tomar JANUMET® o JANUMET® XR en el momento de la radiografía y durante unos días después, consulte a su médico.

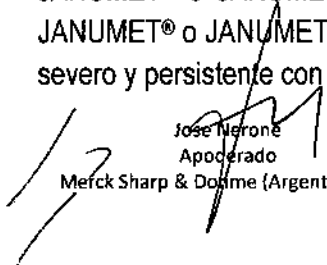
¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar y mientras esté tomando JANUMET® o JANUMET® XR?

Debe contarle a su médico si usted:

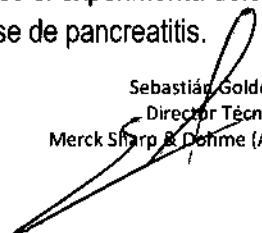
- Tiene problemas renales
- Tiene problemas hepáticos
- Tiene problemas cardíacos
- Tiene más de 80 años. Los pacientes mayores de 80 años no deben tomar JANUMET® o JANUMET® XR a menos que se haya verificado su función renal y ésta se encuentre normal.
- Bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando)
- Se encuentra en período de lactancia.
- Es alérgico a sitagliptina o metformina.
- Está tomando algún otro medicamento ya sea bajo prescripción médico o no.
- Está tomando suplementos de hierbas.

DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE JANUMET® o JANUMET® XR

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con JANUMET® o JANUMET® XR. La pancreatitis puede ser una patología seria. Deje de tomar JANUMET® o JANUMET® XR y llame inmediatamente a su médico si experimenta dolor abdominal severo y persistente con o sin vómitos debido a que podría tratarse de pancreatitis.


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) inc.

 **Confidencial**


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Uso en niños

JANUMET® o JANUMET® XR no ha sido estudiado en niños menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

JANUMET® o JANUMET® XR debe emplearse con precaución a medida que aumenta la edad. Deberá tenerse mucho cuidado en la elección de la dosis, la cual debe basarse en un monitoreo estrecho y frecuente de la función renal.

Uso en mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso JANUMET® o JANUMET® XR durante el embarazo.

Se desconoce si JANUMET® o JANUMET® XR pasa a la leche materna humana. No debe tomar este medicamento si ya se encuentra en periodo de lactancia o tiene intención de iniciar el período de lactancia.

¿Puedo tomar JANUMET® o JANUMET® XR con otros medicamentos?

JANUMET® o JANUMET® XR puede afectar la acción de otras drogas así como otras drogas pueden afectar la acción de JANUMET® o JANUMET® XR.

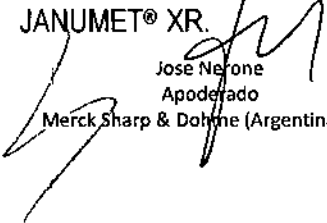
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

¿Puedo manejar u operar máquinas mientras tomo JANUMET® o JANUMET® XR?

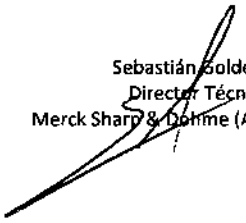
No hay información disponible que sugiera que JANUMET® o JANUMET® XR pueda afectar la habilidad para manejar u operar maquinaria.

¿Cómo debo tomar JANUMET® o JANUMET® XR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Su médico le indicará cómo y cuántos comprimidos deberá tomar de JANUMET® o JANUMET® XR.


Jose Nefone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.




Sebastián Soldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



Puede que su médico tenga que aumentar la dosis para controlar los niveles de azúcar en sangre.

Su médico puede prescribirle JANUMET® o JANUMET® XR junto con una sulfonilurea, una glitazona o insulina (otras medicinas empleadas para disminuir los niveles sanguíneos de azúcar). JANUMET® debe tomarse dos veces al día junto con las comidas para disminuir la posibilidad de padecer dolor estomacal.

JANUMET® XR debe tomarse una vez al día junto con las comidas preferentemente por la noche para disminuir la posibilidad de padecer dolor estomacal. Los comprimidos no deben masticarse, cortarse o triturarse. Si no puede tomar el comprimido entero, dígaselo a su médico.

Tome JANUMET® o JANUMET® XR por el tiempo que su médico le prescriba.

En alguna ocasión, puede ser necesario que deje de tomar su medicación durante un período de tiempo corto. Pida instrucciones a su médico si:

- Tiene un problema o enfermedad que pueda producir deshidratación (pérdida grande de líquidos corporales), como náuseas con vómitos intensos, diarrea o fiebre o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
- Tiene previsto someterse a una cirugía.
- Si es necesario que le inyecten un contraste para realizarle una radiografía.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

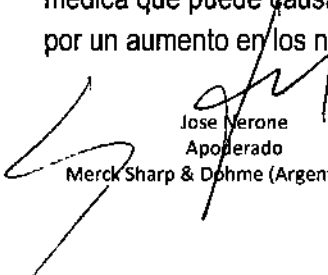
Si toma más de la dosis recetada de este medicamento, póngase en contacto con su médico o centro de toxicología inmediatamente.

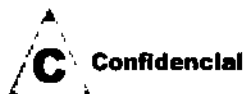
¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

Si se le olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta la hora de su siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y siga con el tratamiento habitual. No tome una dosis doble de este medicamento.

¿Qué efectos adversos puede tener JANUMET® o JANUMET® XR?

En raros casos, la metformina, uno de los componentes de JANUMET® y JANUMET® XR, puede causar un efecto adverso severo llamado acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que puede causar la muerte y debe ser tratada en un hospital. La acidosis láctica se produce por un aumento en los niveles de ácido láctico en sangre.


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.




Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

775  MSD

Deje de tomar JANUMET® o JANUMET® XR si padece uno de los siguientes síntomas de acidosis láctica:

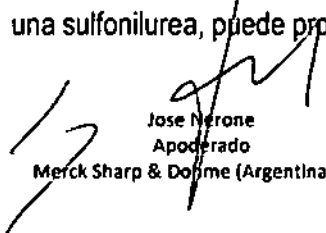
- Debilidad y cansancio
- Dolor muscular inusual (anormal)
- Dificultad para respirar
- Dolor estomacal acompañado por náuseas y vómitos o diarrea
- Frío sobre todo en brazos y piernas
- Mareos
- Latido cardíaco lento e irregular
- Su condición médica cambia repentinamente.

Usted presenta una alta probabilidad de padecer acidosis láctica si:

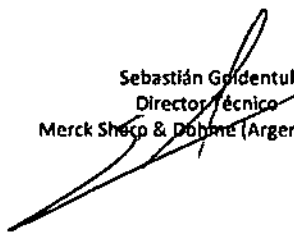
- Tiene problemas renales.
- Tiene insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento con medicamentos
- Bebe mucho alcohol (muy a menudo o de vez en cuando)
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede suceder si usted está enfermo y presenta fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando se suda mucho con la actividad física o ejercicio y no se bebe suficientes líquidos.
- Debe realizarse exámenes de rayos X con colorantes o agentes de contraste inyectables utilizados.
- Debe someterse a una cirugía.
- Padece un ataque al corazón, infección grave o un accidente cerebrovascular.
- Posee 80 años de edad o más y no se ha realizado una prueba de la función renal.

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con la combinación de sitagliptina y metformina (componentes de JANUMET® y JANUMET® XR) fueron generalmente similares a los observados con la metformina en monoterapia. Tomar JANUMET® o JANUMET® XR con las comidas puede ayudar a reducir los efectos secundarios estomacales. Sin embargo, si usted presenta problemas estomacales inusuales y / o inesperados, hable con su médico. Los problemas estomacales que se inician más tarde durante el tratamiento puede ser un signo de algo más serio.

Cuando JANUMET® y JANUMET® XR se emplea en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede ocurrir una baja del azúcar en la sangre (hipoglucemia). Pueden ser necesarias dosis más bajas de la sulfonilurea o insulina. Además, cuando JANUMET® y JANUMET® XR se usa con una sulfonilurea, puede producirse estreñimiento.


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**Confidencial**


Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

77568 MSD



Cuando JANUMET® y JANUMET® XR se utilizó en combinación con rosiglitazona (una glitazona), se informaron los siguientes efectos secundarios: dolor de cabeza, bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia), diarrea, infección respiratoria, náuseas, tos, infección fúngica de la piel, hinchazón de manos o piernas, y vómitos.

Otros efectos secundarios han sido reportados con el uso general de JANUMET®, JANUMET® XR, o sitagliptina, uno de los componentes JANUMET® y JANUMET® XR. Estos efectos secundarios han sido reportados cuando JANUMET®, JANUMET® XR, o sitagliptina han sido utilizados como monoterapia y / o con otros medicamentos para la diabetes:

- Reacciones alérgicas, que pueden ser graves, incluyendo erupción cutánea, urticaria e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar. Si usted tiene una reacción alérgica, deje de tomar JANUMET® o JANUMET® XR y llame a su médico de inmediato. Su médico le puede recetar un medicamento para tratar la reacción alérgica y reemplazarle la medicación para su diabetes.
- Inflamación del páncreas.
- Problemas renales (en ocasiones requiere tratamiento de diálisis).
- Estreñimiento.
- Vómitos.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Dolor en brazos o piernas.
- Dolor de espalda.

Otros efectos secundarios no listados arriba también pueden ocurrir en algunos pacientes.

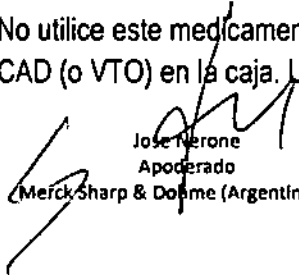
Dígale a su médico o farmacéutico si presenta cualquier efecto secundario inusual, o si cualquier efecto secundario conocido no desaparece o empeora.

¿Cómo puedo obtener más información acerca de JANUMET®, JANUMET® XR y diabetes?

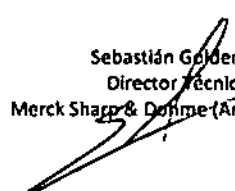
Usted puede obtener más información de su médico o farmacéutico. Ambos tienen información de prescripción completa.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después del mes y del año mostrado por cuatro números que siguen a CAD (o VTO) en la caja. Los primeros dos números indican el mes, los últimos indican el año.


 Jose Nerone
 Apoderado
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.


Confidencial


 Sebastián Goldentul
 Director Técnico
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO



¿Cómo debo conservar JANUMET® o JANUMET® XR?
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C.
MANTENER EL ENVASE CERRADO.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

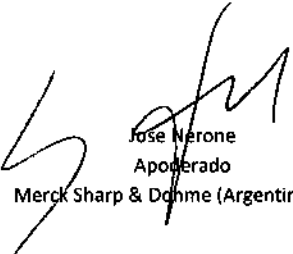
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.225
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.
Última Revisión ANMAT: ...

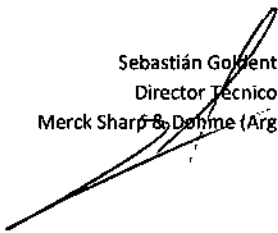
Importado y comercializado en Argentina por:
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Director Técnico: Sebastián D. Goldentul, Farmacéutico.

JANUMET® es fabricado en Estados Unidos de Norteamérica por:
State Road 670 Km. 2.7
Manatí, Puerto Rico 00674 – Estados Unidos

JANUMET® XR es fabricado en Estados Unidos de Norteamérica por:
MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC,
State Road 2, Km. 60,3
Arecibo, Puerto Rico – Estados Unidos


Jose Nerone
Apoderado
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

 **Confidencial**

WPPI-MK0431A-T-022014

Sebastián Goldentul
Director Técnico
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.