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

DISPOSICIÓN N° 4169

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006125-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN N° 4169

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 4169

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial JUVICOR y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA + SIMVASTATINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

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

SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006125-12-7

DISPOSICIÓN Nº: 4169

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 4116 69

Nombre comercial: JUVICOR.

Nombre/s genérico/s: SITAGLIPTINA + SIMVASTATINA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A/ A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA,

DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL (TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON), REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 10 mg de SIMVASTATINA, 100 mg DE SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 1.25 mg, ACIDO ASCORBICO 2.50 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.02 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg, FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 70.73 mg, ROSA-BEIGE OPADRY II 18.31 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE.

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIENDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A /A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA

SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL

(TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON) REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 20 mg de SIMVASTATINA, 100 mg de SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 20 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO)100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 2.50 mg, ACIDO ASCORBICO 5 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.04 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 20 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg,

FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 141.5 mg, ROSA-BEIGE OPADRY II 22.41 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE.

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIEDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A/A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA

RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL (TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON

DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON) REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 40 mg de SIMVASTATINA, 100 mg DE SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 40 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 5 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.08 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 40 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg, FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 282.90 mg, ANARANJADO-BEIGE OPADRY II 27.59 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE..

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

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

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIEDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

DISPOSICIÓN Nº: **4169**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4169

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006125-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4169, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: JUVICOR.

Nombre/s genérico/s: SITAGLIPTINA + SIMVASTATINA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A/ A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA

RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL (TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON

DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON) REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 10 mg de SIMVASTATINA, 100 mg DE SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 10 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 1.25 mg, ACIDO ASCORBICO 2.50 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.02 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg, FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 70.73 mg, ROSA-BEIGE OPADRY II 18.31 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE.

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

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

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIENDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A /A10B.

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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL

RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL (TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON) REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 20 mg de SIMVASTATINA, 100 mg de SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 20 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO)100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 50 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 2.50 mg, ACIDO ASCORBICO 5 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.04 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 20 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg, FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 141.5 mg, ROSA-BEIGE OPADRY II 22.41 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE.

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIEDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN,

CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JUVICOR.

Clasificación ATC: C10A/A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN PACIENTES PARA QUIENES RESULTA APROPIADO EL TRATAMIENTO CON SITAGLIPTINA Y SIMVASTATINA. SITAGLIPTINA ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. SIMVASTATINA ESTA INDICADA EN FORMA SIMULTANEA CON LA DIETA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA O CON UN ALTO RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDAD CORONARIA. EL TRATAMIENTO CON AGENTES DE ALTERACION DE LOS LIPIDOS SOLO DEBE SER UN

COMPONENTE DE UNA INTERVENCION DE FACTORES DE RIESGO MULTIPLES EN PERSONAS CON UN RIESGO SIGNIFICATIVAMENTE INCREMENTADO DE SUFRIR ENFERMEDADES VASCULARES ATEROSCLEROTICAS POR HIPERCOLESTEROLEMIA. EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO ESTA INDICADO COMO COMPLEMENTO DE LA DIETA CUANDO LA RESPUESTA A UNA DIETA RESTRINGIDA EN GRASAS SATURADAS Y COLESTEROL Y OTRAS MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS SOLAS HAYAN SIDO INADECUADAS. UTILIZACION PARA REDUCCION DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE SUFRIR EVENTOS CORONARIOS POR PRESENTAR ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES, ENFERMEDAD DE VASOS PERIFERICOS, ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) U OTRA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SIMVASTATINA ESTA INDICADA PARA: REDUCIR EL RIESGO DE MORTALIDAD TOTAL MEDIANTE LA DISMINUCION DE MUERTES POR ENFERMEDADES CORONARIAS. REDUCIR EL RIESGO DE INFARTOS NO FATALES Y ACV. REDUCIR LA NECESIDAD DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACION CORONARIOS Y NO CORONARIOS. UTILIZACION EN HIPERLIPIDEMIA: REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL TOTAL (TOTAL-C), COLESTEROL DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL-C) Y TG, Y PARA AUMENTAR EL NIVEL DE COLESTEROL DE LIPOPROTEEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL-C) EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (TIPO

IIa DE FREDRICKSON, HETEROCIGOTA FAMILIAR Y NO FAMILIAR) O DISLIPEMIA MIXTA (TIPO IIb DE FREDRICKSON). REDUCIR LOS NIVELES ELEVADOS DE TRIGLICERIDOS EN PACIENTES HIPERTRIGLICERIDEMIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO IV DE FREDRICKSON) REDUCIR LOS TG Y COLESTEROL DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL-C) ELEVADOS EN PACIENTES CON DISBETALIPOPROTEINEMIA PRIMARIA (HIPERLIPIDEMIA TIPO III DE FREDRICKSON) REDUCIR EL CTOTAL Y EL LDL-C EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA HOMOCIGOTA FAMILIAR COMO COMPLEMENTO DE OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LIPIDOS (POR EJP AFERESIS DE LDL) O SI NO SE DISPONE DE TALES TRATAMIENTOS.

Concentración/es: 40 mg de SIMVASTATINA, 100 mg DE SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica 6 porcentual:

Genérico/s: SIMVASTATINA 40 mg, SITAGLIPTINA (COMO FOSFATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ACIDO CITRICO MONOHIDRATO 5 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, HIDROXIANISOL BUTILADO 0.08 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 40 mg, FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 12 mg, FOSFATO CALCICO DIBASICO 207.5 mg, MONOHIDRATO DE LACTOSA 282.90 mg, ANARANJADO-BEIGE OPADRY II 27.59 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA DE HDPE, DE COLOR BLANCO, CON TAPA DE POLIPROPILENO CON SELLADO POR INDUCCION Y DESECANTE..

Presentación: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 30, 90 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO ESTA ULTIMA DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO MANTENIEDO EL ENVASE CERRADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: MSD INTERNATIONAL GMBH, BALLYDINE, KILSHEELAN, CLONMEL, CO. TIPPERARY, IRLANDA; 2) ACONDICIONAMIENTO: MERCK SHARP & DOHME CORP, 4633, MERCK ROAD, WILSON, CAROLINA DEL NORTE 27893, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM.60, CALLE 9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de consumo y procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

Se extiende a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. el Certificado Nº 56784, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4169

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4169

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE ROTULO

JUVICOR

SITAGLIPTINA / SIMVASTATINA

100 mg / 10 mg

30 COMPRIMIDOS*

INDUSTRIA IRLANDESA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido contiene:

Sitagliptina.....100,0 mg
Simvastatina.....10,0 mg
Fosfato cálcico dibásico, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Fumarato de estearilo sódico, Estearato de magnesio, Hidroxianisol butilado, Ácido ascórbico, Ácido cítrico monohidrato, Monohidrato de lactosa, Almidón de maíz pregelatinizado, Rosa-beige Opadry® II.....c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperaturas hasta los 30ºC en un lugar seco, manteniendo el envase bien cerrado.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.
Certificado Nº: ...
Director Técnico Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS."

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

Lote: ... Vencimiento: ...

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Av. del Libertador 1410 - Vicente López – Prov. de Buenos Aires

FABRICADO EN IRLANDA POR:
MSD International GmbH, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Irlanda.

*Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para los envases conteniendo 90 y 1.000 comprimidos siendo este último para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

4169

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE ROTULO

JUVICOR

SITAGLIPTINA / SIMVASTATINA

100 mg / 20 mg

30 COMPRIMIDOS*

INDUSTRIA IRLANDESA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido contiene:

Sitagliptina.....100,0 mg
Simvastatina.....20,0 mg
Fosfato cálcico dibásico, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Fumarato de estearlio sódico, Estearato de magnesio, Hidroxianisol butilado, Ácido ascórbico, Ácido cítrico monohidrato, Monohidrato de lactosa, Almidón de maíz pregelatinizado, Rosa-beige Opadry® II.....c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperaturas hasta los 30ºC en un lugar seco, manteniendo el envase bien cerrado.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.
Certificado Nº: ...
Director Técnico Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS."

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

Lote: ... Vencimiento: ...

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Av. del Libertador 1410 - Vicente López – Prov. de Buenos Aires

FABRICADO EN IRLANDA POR:
MSD International GmbH, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Irlanda.

*Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para los envases conteniendo 90 y 1.000 comprimidos siendo este último para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

4169

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE ROTULO

JUVICOR

SITAGLIPTINA / SIMVASTATINA

100 mg / 40 mg

30 COMPRIMIDOS*

INDUSTRIA IRLANDESA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:
Cada comprimido contiene:

Sitagliptina.....100,0 mg
Simvastatina.....40,0 mg
Fosfato cálcico dibásico, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Fumarato de estearilo sódico, Estearato de magnesio, Hidroxianisol butilado, Ácido ascórbico, Ácido cítrico monohidrato, Monohidrato de lactosa, Almidón de maíz pregelatinizado, Anaranjado-beige Opadry ® II.....c.s.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperaturas hasta los 30ºC en un lugar seco, manteniendo el envase bien cerrado.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.
Certificado Nº: ...
Director Técnico Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS."

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

Lote: ... Vencimiento: ...

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Av. del Libertador 1410 - Vicente López – Prov. de Buenos Aires

FABRICADO EN IRLANDA POR:
MSD International GmbH, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Irlanda.

*Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para los envases conteniendo 90 y 1.000 comprimidos siendo este último para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO

JUVICOR®

SITAGLIPTINA / SIMVASTATINA

100 mg / 10 mg

100 mg / 20 mg

100 mg / 40 mg

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA IRLANDESA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

	100/10 mg	100/20 mg	100/40 mg
Fosfato de sitagliptina (Equivalente a 100 mg de Sitagliptina)	128,5 mg	128,5 mg	128,5 mg
Simvastatina (0,01% BHA)	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg
Fosfato cálcico dibásico	207,5 mg	207,5 mg	207,5 mg
Celulosa microcristalina	45,00 mg	50,00 mg	60,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,000 mg	8,000 mg	8,000 mg
Fumarato de estearilo sódico	12,00 mg	12,00 mg	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg	5,000 mg	6,000 mg
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,0200 mg	0,0400 mg	0,0800 mg
Ácido ascórbico	2,500 mg	5,000mg	10,00 mg
Ácido cítrico monohidrato	1,250 mg	2,500 mg	5,000 mg
Monohidrato de lactosa	70,73 mg	141,5 mg	282,9 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	10,00 mg	20,00 mg	40,00 mg
Rosa-beige Opadry® II (85F170000)*	18,31 mg	22,41 mg	--
Anaranjado-beige Opadry® II (85F170001)*	--	--	27,59 mg

*Opadry® II contiene: (Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro amarillo).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldstrut
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

ACCION TERAPEUTICA

Sitagliptina es un hipoglucemiante, inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP4).
Simvastatina es un hipolipemiante, inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

INDICACIONES

JUVICOR está indicado en pacientes para quienes resulta apropiado el tratamiento con sitagliptina y simvastatina.

Sitagliptina está indicada como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.

Simvastatina está indicada, en forma simultánea con la dieta, en pacientes con Enfermedad Coronaria o con un alto riesgo de sufrir Enfermedad Coronaria.
El tratamiento con agentes de alteración de los lípidos sólo debe ser un componente de una intervención de factores de riesgo múltiples en personas con un riesgo significativamente incrementado de sufrir enfermedades vasculares ateroescleróticas por hipercolesterolemia.
El tratamiento medicamentoso está indicado como complemento de la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, y otras medidas no farmacológicas solas hayan sido inadecuadas.

Utilización para reducción del riesgo de mortalidad por Enfermedad Coronaria y de Eventos Cardiovasculares:

En pacientes con un alto riesgo de sufrir eventos coronarios por presentar enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad de vasos periféricos, antecedentes de Accidente Cerebrovascular (ACV), u otra enfermedad cerebrovascular, simvastatina está indicada para:

-Reducir el riesgo de mortalidad total mediante la disminución de muertes por enfermedades coronarias.

-Reducir el riesgo de Infartos de Miocardio no fatales, y Accidentes Cerebrovasculares.

-Reducir la necesidad de procedimientos de revascularización coronarios y no coronarios.

Utilización en Hiperlipidemia:

-Reducir los niveles elevados de colesterol total (total-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), y triglicéridos (TG), y para aumentar el nivel del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hiperlipidemia primaria (Tipo IIa de Fredrickson, heterocigota familiar y no familiar), o dislipidemia mixta (Tipo IIb de Fredrickson).

-Reducir los niveles elevados de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson)

-Reducir los triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) elevados en pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

-Reducir el colesterol total y el LDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia homocigota familiar como complemento de otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL), o si no se dispone de tales tratamientos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Sitagliptina

Sitagliptina es un inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4), que se cree ejerce su acción en pacientes con diabetes tipo 2 lentificando la inactivación de las hormonas Incretinas. JUVICOR incrementa las concentraciones de las hormonas intactas activas, aumentando y prolongando con ello la acción de dichas hormonas. Las hormonas incretinas, incluido el péptido-1 similar a glucagón (GLP-1), y el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), son liberadas por el intestino durante todo el día, y sus niveles se incrementan en respuesta a una comida. Dichas hormonas son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4. Las incretinas son parte del sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeóstasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis de la insulina, y la liberan de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelulares que implican al AMPc. El GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo cual lleva a reducir la producción hepática de glucosa. Aumentando y prolongando los niveles de incretina activa, JUVICOR incrementa la liberación de insulina, y disminuye los niveles de glucagón en la circulación en una forma que depende de la glucosa. Sitagliptina demuestra selectividad por DPP-4, y no inhibe la actividad de DPP-8 ni DPP-9 *in vitro* a concentraciones que se aproximan a las de las dosis terapéuticas.

Simvastatina

Simvastatina es una prodroga que es hidrolizada a su forma activa β-hidroxiácido, el ácido de simvastatina, luego de su administración. Simvastatina es un inhibidor específico de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, una etapa temprana y limitante de la velocidad en el camino biosintético del colesterol. Además, simvastatina reduce las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los triglicéridos, e incrementa el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

FARMACOCINETICA

Generalidades

JUVICOR

Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que JUVICOR (sitagliptina y simvastatina) es bioequivalente a la coadministración de sitagliptina y simvastatina como comprimidos individuales.

Sitagliptina y simvastatina no tienen una interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Absorción

JUVICOR

Un desayuno de alto contenido graso no afectó la exposición a sitagliptina luego de la administración de JUVICOR, mientras que el AUC de simvastatina disminuyó 24%, la C_{max} de simvastatina aumentó 20%,

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

y el AUC y la C_{max} del ácido de simvastatina aumentaron 37% y 116%, respectivamente. Se desconoce la importancia clínica de los cambios de exposición antedichos en simvastatina y el ácido de simvastatina. Se recomienda tomar JUVICOR por la noche, tal como lo indica el prospecto.

Sitagliptina
La farmacocinética de sitagliptina ha sido caracterizada extensamente en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Luego de la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina fue absorbida rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana del T_{max}) que se produjeron luego de 1 a 4 horas de la dosis. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó según una modalidad proporcional a la dosis. Luego de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos, el AUC plasmático promedio de sitagliptina fue de 8,52 uM·h, la C_{max} fue de 950 nM, y la vida media terminal ($t_{1/2}$) aparente fue de 12,4 horas. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó aproximadamente 14% luego de dosis de 100 mg en estado de equilibrio, respecto de la primera dosis. Los coeficientes de variación por sujeto individual y entre sujetos para el AUC de sitagliptina fueron pequeños (5,8% y 15,1%). La farmacocinética de sitagliptina fue generalmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.
La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es aproximadamente 87%.

Simvastatina
Simvastatina es una lactona que de inmediato es hidrolizada *in vivo* al β-hidroxiácido (ácido de simvastatina), un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa.
Las concentraciones plasmáticas máximas de simvastatina lactona y simvastatina ácido se alcanzaron dentro de las 1,5 a 4-6 horas posteriores a la dosis, respectivamente. No se observó ningún desvío sustancial de la linealidad del AUC de los inhibidores en la circulación general para simvastatina a dosis de hasta 120 mg.

Distribución
Sitagliptina
El volumen promedio de distribución en estado estable luego de la administración de una dosis intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es aproximadamente de 198 litros. La fracción de sitagliptina que se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Simvastatina
Tanto simvastatina como su metabolito β-hidroxiácido tienen un alto grado de unión (aproximadamente 95%) a las proteínas plasmáticas humanas. Los estudios realizados en ratas indican que cuando se administró simvastatina marcada con radiactividad, la radiactividad derivada de simvastatina cruzó la barrera hematoencefálica.

Metabolismo
Sitagliptina
Aproximadamente 79% de sitagliptina es excretado sin cambios en la orina. El metabolismo es una vía de eliminación menor.
Luego de la administración de una dosis oral de sitagliptina marcada con C^{14}, aproximadamente 16% de la radiactividad se excretó como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron trazas de seis metabolitos, por lo cual no se prevé que contribuyan con la actividad inhibitoria de DPP-4 en plasma de sitagliptina.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de sitagliptina era la isoforma CYP3A4, con contribución de CYP2C8.

Simvastatina
Los metabolitos activos más importantes de simvastatina que se encuentran presentes en el plasma humano son el β-hidroxiácido de simvastatina y sus derivados 6'-hidroxi, 6'-hidroximetilo, y 6'-exometileno. Dado que simvastatina sufre una extracción extensa de primer paso hepático, la disponibilidad del fármaco en la circulación general es baja (< 5%).

Excreción
Sitagliptina
Luego de la administración de una dosis oral de sitagliptina marcada con C^{14} a sujetos sanos, aproximadamente 100% de la radiactividad administrada fue eliminada en la materia fecal (13%) o en la orina (87%) dentro de la primera semana de la dosis. La vida media ($t_{1/2}$) terminal aparente luego de una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue aproximadamente de 12,4 horas, y la depuración renal fue de aproximadamente 350 ml/min.
La eliminación de sitagliptina tiene lugar principalmente a través de la excreción renal, e implica secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato para el anión transportador-3 (hOAT-3) orgánico humano que puede estar implicado en la eliminación renal de sitagliptina. La importancia clínica de hOAT-3 en el transporte de sitagliptina no se determinó. Sitagliptina también es un sustrato de la p-glicoproteína, la cual también puede estar implicada en mediar la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo la depuración renal de sitagliptina.

Simvastatina
Luego de la administración de una dosis oral de simvastatina marcada con C^{14} en seres humanos, 13% de la dosis fue excretada en orina y 60% en materia fecal. Las concentraciones plasmáticas de la radiactividad total (simvastatina más los metabolitos marcados con C^{14}) alcanzaron su máximo a las 4 horas, y disminuyeron rápidamente aproximadamente a 10% del pico a las 12 horas posteriores a la dosis.

POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada
Las dosis para el tratamiento con JUVICOR son 100/10 mg, 100/20 mg, y 100/40 mg (sitagliptina/simvastatina) una vez por día. JUVICOR se debe tomar como dosis diaria única por la noche. Los comprimidos de JUVICOR se deben tragar enteros, es decir no dividirlos, ni triturarlos, como así tampoco masticarlos antes de tragarlos.
La dosis de inicio recomendada es de 100/40 mg por día. Para los pacientes que ya toman simvastatina (10, 20, ó 40 mg diarios) con o sin sitagliptina 100 mg diarios, JUVICOR se puede iniciar a la dosis de 100 mg de sitagliptina y a la dosis de simvastatina que ya se esté tomando.
Luego de iniciar JUVICOR o de ajustar la dosis, se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 semanas o más, y ajustar la posología, de ser necesario.

Pacientes con deterioro renal
JUVICOR no se recomienda en pacientes con deterioro renal moderado o severo o Enfermedad renal crónica en estadío terminal. Puede utilizarse en pacientes con función renal normal o con deterioro renal

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

leve (depuración de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/ min, valor que corresponde, aproximadamente, a niveles de creatinina en suero ≤ 1,7 mg/dl en hombres, y ≤ 1,5 mg/dl en mujeres). Como simvastatina no sufre una excreción renal significativa, no debe ser necesario modificar la dosis del componente simvastatina en pacientes con deterioro renal leve.
Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar JUVICOR y en forma periódica de allí en adelante. La depuración de creatinina se puede estimar del nivel de creatinina en suero empleando la fórmula de Cockcroft-Gault. Hubo informes de postcomercialización de empeoramiento de la función renal en pacientes con deterioro renal tratados con sitagliptina, a algunos de los cuales se les habían recetado dosis no apropiadas de sitagliptina.

Uso concomitante con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea), o con insulina
Cuando se emplea JUVICOR en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina, es probable que se requiera una dosis más baja del secretagogo de insulina o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Coadministración con otros fármacos
Pacientes que toman verapamilo o diltiazem:
La dosis de JUVICOR no debe exceder 100/10 mg diarios.

Pacientes que toman Amiodarona, Amlodipina o Ranolazina:
La dosis de JUVICOR no debe exceder 100/20 mg diarios.

Pacientes con Hipercolesterolemia Homocigota Familiar
La posología recomendada es 100/40 mg diarios por la noche. JUVICOR se debe utilizar como complemento de otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) en estos pacientes, o cuando no se dispone de esos tratamientos.

Pacientes chinos que toman dosis modificadoras de lípidos (≥ 1g/día de niacina) de productos que contienen niacina
Dado el mayor riesgo de sufrir miopatías de los pacientes chinos que toman simvastatina 40 mg coadministrada con dosis de productos que contienen niacina y modifican los lípidos (≥ 1 g/día de niacina), se debe actuar con precaución al tratar a pacientes chinos con JUVICOR 100/40 mg por día coadministrado con dosis modificadoras de lípidos de fármacos que contienen niacina. Se desconoce cuál es la causa del mayor riesgo de miopatía. Tampoco se sabe si el riesgo de miopatía con la coadministración de JUVICOR y dosis modificadoras de lípidos de productos con contenido de niacina, observado en pacientes chinos, resulta de aplicación a otros pacientes asiáticos.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad seria, como ser anafilaxis o angioedema, a cualquiera de los componentes de esta medicación.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina, y nelazodona).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15496

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.
- Enfermedad hepática activa, la cual puede incluir elevaciones persistentes sin explicación de los niveles de transaminasas hepáticas.
- Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Limitaciones de uso importantes

- JUVICOR no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que no sería efectivo en tales entornos.
- JUVICOR no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. No se sabe si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo para desarrollar pancreatitis mientras utilizan JUVICOR
- JUVICOR no ha sido estudiado en condiciones en las cuales la mayor anormalidad es la elevación de los quilomicrones (es decir, hiperlipidemia de Fredrickson tipos I y V).
- Como en este producto de combinación no se dispone de dosis de JUVICOR apropiadas para los pacientes con deterioro renal moderado o severo (CrCl < 50 ml/min, aproximadamente correspondiente a niveles de creatinina en suero de > 1,7 mg/dl en hombres y > 1,5 mg/dl en mujeres), o con enfermedad renal en estadío terminal, no se recomienda el uso de JUVICOR en pacientes con deterioro renal moderado o severo, o enfermedad renal en estadío terminal.

Pancreatitis
En pacientes que recibían sitagliptina hubo informes de postcomercialización de pancreatitis aguda, incluso pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal. Luego de iniciar el tratamiento con JUVICOR, se debe observar minuciosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, JUVICOR se debe discontinuar rápidamente e iniciar un manejo apropiado. No se sabe si los pacientes con antecedentes de pancreatitis cuentan con un mayor riesgo de desarrollar esta entidad mientras utilizan JUVICOR.

Miopatía / rabdomiolisis
Simvastatina causa miopatía ocasionalmente, la cual se manifiesta como dolor, sensibilidad, o debilidad muscular, y con un nivel de creatina quinasa (CK) diez veces por encima del Límite Superior del Nivel Normal (ULN).
La miopatía a veces toma la forma de rabdomiolisis con o sin falla renal aguda secundaria a mioglobinuria. Los casos mortales que se produjeron fueron extraordinarios. El riesgo de miopatía se ve incrementado por niveles altos de actividad de estatinas en plasma. Los factores predisponentes para la miopatía incluyen edad avanzada (≥ 65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

El riesgo de miopatía, incluso de rabdomiolisis, está relacionado con la dosis.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

En una base de datos de estudios clínicos en la cual habían sido tratados con simvastatina 41.413 pacientes, de los cuales 24.747 (aproximadamente 60%) fueron incorporados a estudios con un seguimiento medio de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente de 0,03% y 0,08% a dosis de 20 y 40 mg/día, respectivamente. La incidencia de miopatía con 80 mg (0,61 %) fue desproporcionadamente más alta que la observada a dosis más bajas. En dichos estudios, los pacientes fueron controlados minuciosamente, y se excluyeron algunos productos medicinales que interactuaban.
En un estudio clínico en el cual 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron tratados con simvastatina (seguimiento promedio: 6,7 años), la incidencia de miopatía (definida como debilidad o dolor muscular sin explicación, con un nivel de creatina quinasa [CK] > 10 veces el límite superior del rango normal [ULN] en pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día, fue aproximadamente de 0,02%. En pacientes tratados con 80 mg/día, la incidencia fue de 0,9%. La incidencia de rabdomiolisis (definida como miopatía con un nivel de creatina quinasa > 40 veces el ULN) en pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día fue 0%, y en pacientes bajo tratamiento con 80 mg/día, la incidencia fue aproximadamente de 0,4%. La incidencia de miopatía, incluida rabdomiolisis, fue más alta durante el primer año, y luego disminuyó notablemente durante los años de tratamiento posteriores. En dicho estudio se hizo un minucioso seguimiento de los pacientes, y se excluyeron algunos de los productos medicinales que interactuaban.

A todos los pacientes que inicien un tratamiento con JUVICOR, o cuya dosis de simvastatina se incremente, se les debe advertir sobre el riesgo de miopatía, inclusive rabdomiolisis, y decirles que informen rápidamente cualquier dolor, sensibilidad, o debilidad muscular sin explicación.
Si se diagnostica o sospecha miopatía, el tratamiento con JUVICOR se debe suspender de inmediato.

En la mayoría de los casos, los síntomas musculares y los aumentos en el nivel de la creatina quinasa se resolvieron cuando se suspendió el tratamiento de inmediato. En aquellos pacientes que inicien un tratamiento con JUVICOR o cuya dosis de simvastatina se incremente, se puede considerar la determinación periódica del nivel de creatina quinasa. No hay garantía que tal control evite la miopatía.
Muchos de los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias clínicas complicadas, inclusive deterioro renal, generalmente como consecuencia de una diabetes mellitus de larga data. Tales pacientes ameritan un control más estrecho. El tratamiento con JUVICOR se debe suspender ante la presencia de niveles de creatina fosfoquinasa marcadamente elevados, o si se diagnostica o sospecha miopatía. El tratamiento con JUVICOR se debe suspender temporariamente asimismo en cualquier paciente que sufra una condición aguda o seria que lo predisponga a desarrollar falla renal secundaria a rabdomiolisis, por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos severos metabólicos, endocrinos, o de electrolitos, o epilepsia sin controlar.

Interacciones medicamentosas
El riesgo de miopatía y rabdomiolisis se ve incrementado por contar con altos niveles de actividad de estatinas en el plasma. Simvastatina es metabolizada por la isoforma 3A4 del citocromo P450. Ciertos fármacos que inhiben dicha vía metabólica pueden elevar los niveles plasmáticos de simvastatina, e incrementar el riesgo de miopatía. Tales medicamentos incluyen a itraconazol, ketoconazol, y posaconazol, los antibióticos macrólidos eritromicina y claritromicina, el antibiótico quetólido telitromicina, los inhibidores de la proteasa del HIV, el antidepresivo nefazodona, y el consumo de

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

grandes cantidades de jugo de pomelo (> 1 litro diario). La combinación de tales fármacos con JUVICOR está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, o telitromicina no se puede evitar, JUVICOR se debe suspender durante el transcurso de dicho tratamiento.

Los estudios *in vitro* demostraron que voriconazol cuenta con el potencial de inhibir el metabolismo de simvastatina. Es probable que se necesite ajustar la dosis de JUVICOR para reducir el riesgo de miopatía, inclusive rabdomiolisis, si se debe utilizar voriconazol en forma concomitante con JUVICOR.

El uso combinado de JUVICOR con gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol está contraindicado.

Se debe actuar con precaución al recetar otros fibratos con JUVICOR, ya que tales agentes pueden causar miopatía al ser administrados solos, y tal riesgo se incrementa al coadministrarlos.

Se han informado casos de miopatía, incluso de rabdomiolisis, cuando se coadministró simvastatina con colchicina. Al recetar JUVICOR con colchicina se debe actuar con precaución.

Los beneficios del uso combinado de JUVICOR con los fármacos siguientes se debe ponderar minuciosamente respecto a los riesgos potenciales de las combinaciones: amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina, ranolazina, y medicamentos reductores del nivel de lípidos diferentes a gemfibrozilo (otros fibratos ó ≥ 1 g/día de niacina).

Con simvastatina coadministrada con productos con contenido de niacina a dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día de niacina) se observaron casos de miopatía, inclusive rabdomiolisis. En un estudio en curso, doble ciego, aleatorizado, de resultados cardiovasculares, un comité de monitoreo de seguridad independiente identificó que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos respecto de pacientes no chinos que toman simvastatina 40 mg coadministrada con dosis modificadoras de lípidos de un producto que contenía niacina. Se debe actuar con precaución al tratar a pacientes chinos con JUVICOR 100/40 mg por día coadministrado con productos que contienen niacina a dosis modificadoras de lípidos. No se sabe si el riesgo de miopatía observado con la coadministración de JUVICOR y productos con contenido de niacina a dosis modificadoras de lípidos en pacientes chinos resulta de aplicación a otros pacientes asiáticos.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones de prescripción médica para los agentes de interacción.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Tabla 1
Interacciones medicamentosas asociadas con un mayor riesgo de miopatía/ rabdomiolisis

Agente de interacción	Recomendaciones de prescripción médica
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del HIV Nefazodona Gemfibrozilo Ciclosporina Danazol	Contraindicados con JUVICOR
Verapamilo Diltiazem	No se deben exceder los 100/ 10 mg de JUVICOR diarios
Amiodarona Amlodipina Ranolazina	No se deben exceder los 100/ 20 mg de JUVICOR diarios
Jugo de pomelo	Evite el consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo (> 1 litro por día)

Disfunción hepática

En aproximadamente 1% de los pacientes que recibieron simvastatina en estudios clínicos se produjeron aumentos persistentes (a más de 3 veces el límite superior del nivel normal [3 X ULN]) en las transaminasas séricas. Cuando se interrumpió o discontinuó el tratamiento medicamentoso en dichos pacientes, los niveles de transaminasas en general disminuyeron lentamente a los niveles de pretratamiento. Los aumentos no estuvieron asociados con ictericia, ni con otros signos y síntomas clínicos. No hubo indicios de hipersensibilidad.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *[Estudio de Sobrevida Escandinavo con Simvastatina]*, la cantidad de pacientes con más de una elevación > 3 X ULN en las transaminasas durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos de simvastatina y placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). Los niveles elevados en las transaminasas causaron la discontinuación del tratamiento en 8 pacientes en el grupo de simvastatina (n= 2.221), y en 5 en el grupo placebo (n= 2.223). De los 1.986 pacientes tratados con simvastatina en el estudio 4S cuyas pruebas de la función hepática eran normales en la línea basal, 8 (0,4%) desarrollaron elevaciones consecutivas a > 3 X ULN y/o fueron discontinuados por elevaciones en las transaminasas durante los 5,4 años (mediana del seguimiento) del estudio. De esos 8 pacientes, 5 desarrollaron inicialmente dichas anormalidades dentro del primer año. Todos los pacientes en este estudio recibieron una dosis de inicio de 20 mg de simvastatina, y 37% fueron titulados a 40 mg.
En 2 estudios clínicos controlados realizados en 1.105 pacientes, la incidencia de 12 meses de elevaciones persistentes en las transaminasas hepáticas, independientemente de la relación con el fármaco, fue de 0,9%, y de 2,1% a las dosis de 40 y 80 mg, respectivamente. Ningún paciente desarrolló anormalidades persistentes de la función hepática luego de los 6 meses iniciales de tratamiento a una dosis dada.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, y de allí en adelante cuando resulte clínicamente indicado.
Hubo informes extraordinarios de postcomercialización de falla hepática mortal y no mortal en pacientes que recibían estatinas, incluida simvastatina. Si se produce daño hepático serio con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con JUVICOR, interrumpa de inmediato el tratamiento. Si no se halla una etiología alternativa, no vuelva a iniciar el tratamiento con JUVICOR. Tenga en cuenta que el aumento del nivel de alanina transaminasa (ALT) puede surgir de la musculatura, por lo tanto la elevación de ALT con creatina quinasa (CK) puede indicar miopatía.

El fármaco debe ser utilizado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol, y/o que presentan antecedentes de enfermedades hepáticas. Las enfermedades hepáticas activas o cualquier elevación sin explicación en las transaminasas constituyen contraindicaciones al uso de JUVICOR.

Tal como sucede con los demás agentes reductores de lípidos, luego del tratamiento con simvastatina se informaron elevaciones moderadas (de menos de 3 x ULN) de las transaminasas séricas. Tales cambios aparecieron rápidamente después de iniciado el tratamiento con simvastatina, a menudo fueron transitorios, no estuvieron acompañados por ningún síntoma, y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Deterioro renal
Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con JUVICOR, y en forma periódica de allí en adelante. El uso de JUVICOR no se recomienda en pacientes con deterioro renal moderado o severo, o enfermedad renal en estadio terminal, ya que en este producto de combinación no se dispone de dosis apropiadas de JUVICOR para pacientes con deterioro renal moderado, severo o enfermedad renal en estadio terminal.

En pacientes tratados con sitagliptina hubo informes de postcomercialización de empeoramiento de la función renal, incluso de falla renal aguda, que en algunas oportunidades exigió diálisis. Un subgrupo de tales informes incluyó a pacientes con deterioro renal, a algunos de los cuales se les habían recetado dosis no apropiadas de sitagliptina. Con tratamiento de soporte y la discontinuación de los agentes que potencialmente habían causado el evento se observó el regreso del deterioro renal a los niveles basales.
En los estudios preclínicos no se halló que sitagliptina fuese nefrotóxica a las dosis clínicamente importantes, o en estudios clínicos.

Uso con medicaciones conocidas por provocar hipoglucemia
Cuando se empleó sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicaciones conocidas por provocar hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia se incrementó respecto a la de placebo, utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina.
Por lo tanto, es probable que se requiera una dosis más baja de sulfonilurea o insulina, a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad
En pacientes tratados con sitagliptina hubo informes de postcomercialización de reacciones serias de hipersensibilidad. Tales reacciones incluyeron anafilaxis, angioedema, y condiciones cutáneas

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme Argentina, Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

exfoliativas, inclusive el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de dichas reacciones tuvo lugar dentro de los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento con sitagliptina, y algunos informes se produjeron después de la primera dosis.
Si sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda definitivamente JUVICOR, evalúe otras causas potenciales para el evento, e instituya un tratamiento alternativo.
El evento de angioedema fue informado también con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Actúe con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema con otro inhibidor de la DPP-4, ya que se desconoce si tales pacientes estarán predispuestos a sufrir angioedema con JUVICOR.

Función endocrina
Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inclusive simvastatina, se informaron aumentos en los niveles de $HbA1_C$ y de glucemia en ayunas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos
JUVICOR
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas de un fármaco observadas en estudios clínicos no se pueden comparar directamente con las tasas en estudios clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En un análisis en conjunto de subgrupos de 19 estudios clínicos controlados de sitagliptina que incluyó a 1.582 pacientes cuyo tratamiento de base tenía simvastatina, las incidencias de las reacciones adversas para los pacientes tratados con sitagliptina y simvastatina (N= 827) fueron similares a las de los pacientes tratados con el tratamiento control (placebo o comparador activo) y simvastatina (n= 755). De dichos pacientes, 3,3% del grupo tratado con sitagliptina, y 4,2% de los controles suspendieron definitivamente el estudio por reacciones adversas.

Sitagliptina
En estudios clínicos controlados tanto en monoterapia como en tratamiento de combinación con metformina, pioglitazona, o rosiglitazona y metformina, la incidencia global de reacciones adversas, hipoglucemia, y suspensión definitiva del tratamiento por reacciones adversas clínicas con sitagliptina fueron similares a placebo. En combinación con glimepirida, con o sin metformina, la incidencia global de reacciones adversas clínicas con sitagliptina fue superior a la de placebo, en parte relacionada con una mayor incidencia de hipoglucemia (consulte la Tabla 4). La incidencia de suspensiones definitivas por reacciones adversas clínicas fue similar a la de placebo.

Dos estudios en monoterapia controlados con placebo, uno de 18 semanas y otro de 24 semanas de duración, incluyeron a pacientes tratados con sitagliptina 100 mg diarios, sitagliptina 200 mg diarios, y placebo. También se llevaron a cabo cinco estudios de tratamiento de combinación de adición controlados con placebo, uno con metformina, uno con pioglitazona, uno con metformina y rosiglitazona, uno con glimepirida (con o sin metformina), y uno con insulina (con o sin metformina). En dichos estudios, los pacientes con control glucémico inadecuado con dosis estables del tratamiento de fondo fueron distribuidos aleatoriamente al tratamiento de adición con sitagliptina 100 mg diarios o placebo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas, con exclusión de hipoglucemia, informadas independientemente de la evaluación de la causa por parte del investigador en ≥ 5% de los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg diarios, y con una frecuencia mayor que en pacientes tratados con placebo, para los estudios clínicos de al menos 18 semanas de duración. Las incidencias de hipoglucemia se muestran en la Tabla 4.

Tabla 2
Estudios clínicos controlados con placebo de la monoterapia o el tratamiento de combinación de adición de sitagliptina con pioglitazona, metformina + rosiglitazona, o glimepirida ± metformina:
Reacciones adversas (con exclusión de hipoglucemia) informadas en ≥ 5% de los pacientes y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibían placebo, independientemente de la evaluación de causa del investigador †

	Cantidad de pacientes (%)	
Monoterapia (18 ó 24 semanas)	Sitagliptina 100 mg	Placebo
	N= 443	N= 363
Nasofaringitis	23 (5,2)	12 (3,3)
Combinación con pioglitazona (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + pioglitazona	Placebo + pioglitazona
	N= 175	N= 178
Infección del tracto respiratorio superior	11 (6,3)	6 (3,4)
Cefalea	9 (5,1)	7 (3,9)
Combinación con metformina + rosiglitazona (18 semanas)	Sitagliptina 100 mg + metformina + rosiglitazona	Placebo + metformina + rosiglitazona
	N= 181	N= 97
Infección del tracto respiratorio superior	10 (5,5)	5 (5,2)
Nasofaringitis	11 (6,1)	4 (4,1)
Combinación con glimepirida (± metformina) (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + glimepirida (± metformina)	Placebo + glimepirida (± metformina)
	N= 222	N= 219
Nasofaringitis	14 (6,3)	10 (4,6)
Cefalea	13 (5,9)	5 (2,3)

† Población de intención de tratamiento

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibían sitagliptina como tratamiento de combinación de adición con metformina, no hubo informes de ninguna reacción adversa, independientemente de la evaluación de causa del investigador, en ≥ 5% de los pacientes y con mayor frecuencia que en pacientes a los cuales se administró placebo.

En el estudio de 24 semanas de pacientes que recibían sitagliptina como tratamiento de adición a la insulina (con o sin metformina), no hubo ningún informe de reacciones adversas independientemente de la evaluación de causa del investigador en ≥ 5% de los pacientes, y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo, excepto por hipoglucemia (consulte la Tabla 4).

En el estudio de sitagliptina como tratamiento de combinación de adición con metformina y rosiglitazona (Tabla 2), a la Semana 54 las reacciones adversas informadas independientemente de la evaluación de causa del investigador en ≥ 5% de los pacientes tratados con sitagliptina y con mayor frecuencia que en

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

pacientes tratados con placebo fueron: infección del tracto respiratorio superior (sitagliptina, 15,5%; placebo, 6,2%), nasofaringitis (11,0%, 9,3%), edema periférico (8,3%, 5,2%), y cefalea (5,5%, 4,1%).

En un análisis tomado en conjunto de los dos estudios en monoterapia, el estudio de adición a metformina, y el estudio de adición a pioglitazona, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con sitagliptina fue tal como sigue: dolor abdominal (sitagliptina 100 mg, 2,3%, placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 0,6%), y diarrea (3,0%, 2,3%).

En un estudio factorial adicional, de 24 semanas de duración, controlado con placebo, del tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con metformina, las reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causa del investigador) en ≥ 5% de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Tratamiento inicial con la combinación de sitagliptina y metformina: Reacciones adversas informadas (independientemente de la evaluación de causa del investigador) en ≥ 5% de los pacientes que recibían el tratamiento de combinación (y en mayor proporción que en pacientes que recibían metformina solamente, sitagliptina solamente, y placebo)†

	Cantidad de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg una vez por día	Metformina 500 mg ó 1000 mg dos veces por día ††	Sitagliptina 50 mg dos veces por día + metformina 500 mg ó 1000 mg dos veces por día ††
	N= 176	N= 179	N= 364††	N= 372††
Infección en el tracto respiratorio superior	9 (5,1)	8 (4,5)	19 (5,2)	23 (6,2)
Cefalea	5 (2,8)	2 (1,1)	14 (3,8)	22 (5,9)

† Población de intención de tratamiento

†† Datos tomados en conjunto para los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.

En un estudio de 24 semanas de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con pioglitazona, no hubo ningún informe de reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causa del investigador) en ≥ 5% de los pacientes, y con mayor frecuencia que en pacientes a los cuales se administró pioglitazona solamente.
En los pacientes tratados con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluido el intervalo QTc).

En un análisis en conjunto de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos provenientes de 10.246 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir sitagliptina 100 mg/día (N= 5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N= 4.817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4.708 paciente-años para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3.942 paciente-años para el control).

En el programa de estudios clínicos de sitagliptina, las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió una medición concurrente de glucosa en sangre, si bien la mayoría (74%) de los informes de hipoglucemia estuvieron acompañados por una

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenhuf
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Juan Pablo Baltar
Apoderado

medición de glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl. Cuando sitagliptina fue coadministrada con una sulfonilurea o con insulina, el porcentaje de pacientes con al menos una reacción adversa de hipoglucemia fue mayor que en el grupo de placebo correspondiente (Tabla 4).

Tabla 4
Incidencia y tasa de hipoglucemia† en estudios clínicos controlados con placebo cuando se empleó sitagliptina como tratamiento de adición a glimepirida (con o sin metformina), o insulina (con o sin metformina), independientemente de la evaluación de causa del investigador

Adición a glimepirida (± metformina) (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + glimepirida (± metformina)	Placebo + glimepirida (± metformina)
	N= 222	N= 219
En conjunto (%)	27 (12,2)	4 (1,8)
Tasa (episodios/ paciente-años)‡	0,59	0,24
Severos (%)§	0 (0,0)	0 (0,0)
Adición a insulina (± metformina) (24 semanas)	Sitagliptina 100 mg + insulina (± metformina)	Placebo + insulina (± metformina)
	N= 322	N= 319
En conjunto (%)	50 (15,5)	25 (7,8)
Tasa (episodios/ paciente-años) ‡	1,06	0,51
Severos (%)§	2 (0,6)	1 (0,3)

† Las reacciones adversas de hipoglucemia se basaron en todos los informes de hipoglucemia sintomática. No se requirió ninguna medición de glucosa concurrente. Población de intención de tratamiento.

‡ Basado en la cantidad total de eventos (es decir, un paciente individual puede haber sufrido eventos múltiples).

§ Los eventos severos de hipoglucemia se definieron como aquellos que exigieron asistencia médica, o que exhibieron nivel deprimido de conciencia o la pérdida de ésta, o convulsiones.

En un análisis en conjunto de los dos estudios en monoterapia, el estudio de adición a metformina, y el estudio de adición a pioglitazona, la incidencia general de reacciones adversas de hipoglucemia fue de 1,2% en pacientes tratados con sitagliptina 100 mg, y de 0,9 % en pacientes tratados con placebo.
En el estudio de sitagliptina como tratamiento de combinación de adición con metformina y rosiglitazona, la incidencia general de hipoglucemia fue de 2,2% en pacientes que recibían sitagliptina de adición, y 0,0% en pacientes que recibían el placebo de adición hasta la Semana 18 inclusive. A la Semana 54 inclusive, la incidencia general de hipoglucemia fue de 3,9% en pacientes que recibieron sitagliptina de adición, y 1,0% en quienes tomaron placebo de adición.

En el estudio factorial de 24 semanas de duración, controlado con placebo, de tratamiento inicial con sitagliptina en combinación con metformina, la incidencia de hipoglucemia fue de 0,6% en pacientes que recibían placebo, 0,6% en pacientes que recibían sitagliptina solamente, 0,8% en pacientes que recibían metformina solamente, y 1,6% en pacientes que recibían sitagliptina en combinación con metformina.

En el estudio de sitagliptina como tratamiento inicial con pioglitazona, un paciente que tomaba sitagliptina sufrió un episodio severo de hipoglucemia. No hubo ningún informe de episodios de hipoglucemia severa en otros estudios, excepto en el estudio que implicó la coadministración con insulina.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina), Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Simvastatina

En los estudios clínicos controlados de precomercialización y sus extensiones abiertas (2.423 pacientes con una mediana de la duración del seguimiento de aproximadamente 18 meses), 1,4% de los pacientes fueron discontinuados por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron: trastornos gastrointestinales (0,5%), mialgia (0,1%), y artralgia (0,1%). Las reacciones adversas informadas más comúnmente (incidencia ≥ 5%) en los estudios clínicos controlados de simvastatina fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (9,0%), cefalea (7,4%), dolor abdominal (7,3%), constipación (6,6%), y náuseas (5,4%).

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Estudio de Sobrevida Escandinavo con Simvastatina]
En la Tabla 5 se muestran las reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes, y a una tasa mayor que placebo en el estudio 4S que incluyó a 4.444 pacientes (rango de edades de 35 a 71 años, 19% mujeres, 100% de raza blanca) tratados con 20 a 40 mg/día de simvastatina (n= 2.221) o placebo (N= 2.223), durante una mediana de 5,4 años.

Tabla 5

Reacciones adversas informadas independientemente de la causa por ≥ 2% de los pacientes tratados con simvastatina, y en una proporción mayor que placebo en el estudio 4S

	Simvastatina (N= 2.221) %	Placebo (N= 2.223) %
Organismo como un todo		
Edema/ inflamación	2,7	2,3
Dolor abdominal	5,9	5,8
Trastornos del sistema cardiovascular		
Fibrilación auricular	5,7	5,1
Trastornos del sistema digestivo		
Constipación	2,2	1,6
Gastritis	4,9	3,9
Trastornos endocrinos		
Diabetes mellitus	4,2	3,6
Trastornos de la musculatura esquelética		
Mialgia	3,7	3,2
Trastornos del sistema nervioso/ psiquiátrico		
Cefalea	2,5	2,1
Insomnio	4,0	3,8
Vértigo	4,5	4,2
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	6,6	6,3
Sinusitis	2,3	1,8
Trastornos de la piel y sus anexos		
Eczema	4,5	3,0
Trastornos del sistema urogenital		
Infección, tracto urinario	3,2	3,1

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Estudio de Protección Cardiaca
En el Estudio de Protección Cardiaca, que incluyó a 20.536 pacientes (rango de edades 40 a 80 años, 25% mujeres, 97% de raza blanca, 3% de otras razas) tratados con simvastatina 40 mg/día (n= 10.269) o placebo (n= 10.267) durante un promedio de 5 años, sólo se registraron reacciones adversas serias y discontinuaciones por reacciones adversas. Las tasas de discontinuaciones por reacciones adversas fueron 4,8% en pacientes tratados con simvastatina, comparado con 5,1% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de miopatía/ rabdomiolisis fue < 0,1% en pacientes tratados con simvastatina.

Otros estudios clínicos
En un estudio clínico en el cual se trató con simvastatina a 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (seguimiento promedio 6,7 años), la incidencia de miopatía (la cual se definió como debilidad o dolor muscular sin explicación con un nivel de creatina quinasa en suero [CK] > 10 veces el límite superior del nivel normal [ULN]) en pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día, fue aproximadamente de 0,02%. En pacientes tratados con 80 mg/día, la incidencia fue 0,9%. La incidencia de rabdomiolisis (la cual se definió como una miopatía con un nivel de CK > 40 veces el ULN) en pacientes bajo tratamiento con 20 mg/día, fue de 0%. En pacientes tratados con 80 mg/día la incidencia fue aproximadamente de 0,4%. La incidencia de miopatía, inclusive rabdomiolisis, fue más alta durante el primer año y luego se redujo notablemente durante los años posteriores de tratamiento. En este estudio los pacientes fueron controlados minuciosamente, y se excluyeron algunos productos medicinales que interactuaban.
Otras reacciones adversas informadas en los estudios clínicos fueron: diarrea, rash, dispepsia, flatulencia, y astenia.

Pruebas de laboratorio
Sitagliptina
A través de los diferentes estudios clínicos, la incidencia de reacciones adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg que en los pacientes tratados con placebo. Se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos por incremento en los neutrófilos. Dicho aumento en los glóbulos blancos (de aproximadamente 200 glóbulos/ µl vs. placebo, en cuatro estudios clínicos controlados con placebo tomados en conjunto, con un recuento basal promedio de glóbulos blancos de aproximadamente 6.600 glóbulos/µl) no se considera de relevancia clínica. En un estudio de 12 semanas de duración de 91 pacientes con deterioro renal crónico, 37 pacientes con deterioro renal moderado fueron distribuidos aleatoriamente a sitagliptina 50 mg diarios, mientras que 14 pacientes con la misma magnitud de deterioro renal fueron distribuidos aleatoriamente a placebo. Se observaron incrementos promedio (Error Estándar) en creatinina sérica [0,12 mg/dl (0,04)] en los pacientes tratados con sitagliptina, y en los pacientes tratados con placebo [0,07 mg/dl (0,07)]. Se desconoce la importancia clínica de este aumento agregado en creatinina sérica respecto a placebo.

Simvastatina
Se observaron incrementos marcados y persistentes en las transaminasas hepáticas. También se informaron niveles elevados de fosfatasa alcalina y γ-glutamil transpeptidasa. Aproximadamente 5% de los pacientes mostraron elevaciones de tres o más veces el valor normal en los niveles de creatina quinasa, en una o más ocasiones. Ello se atribuyó a la fracción de creatina quinasa no cardiaca.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Experiencia postcomercialización
Durante el uso de sitagliptina o de simvastatina posterior a la aprobación (como monoterapia y/o en combinación con otros agentes antihiperglucémicos), se identificaron reacciones adversas adicionales. Como tales reacciones las informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, usualmente no es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación de causa con la exposición al fármaco.

Anemia, depresión, cefalea, mareos, parestesia, neuropatía periférica, enfermedad pulmonar intersticial, pancreatitis, pancreatitis aguda, inclusive pancreatitis hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal constipación, vómitos, hepatitis/ ictericia, falla hepática mortal y no mortal, elevaciones en las enzimas hepáticas, prurito, alopecia, diversos cambios cutáneos (por ejemplo, nódulos, decoloración, sequedad de la piel/ las membranas mucosas, cambios en el cabello/ las uñas), calambres musculares, mialgia, rabdomiolisis, empeoramiento de la función renal, incluso falla renal aguda (que algunas veces exigió diálisis), y disfunción eréctil.

Hubo informes extraordinarios de postcomercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociadas con el uso de estatinas. Tales problemas cognitivos han sido informados para todas las estatinas. Los informes generalmente no son serios, y revierten al discontinuar la estatina, con tiempos variables hasta el inicio de los síntomas (de 1 día a años), y la resolución de los mismos (mediana de 3 semanas).

Con sitagliptina se informaron reacciones de hipersensibilidad que incluyeron anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea, y afecciones cutáneas exfoliativas, inclusive el síndrome de Stevens-Johnson

Con simvastatina se informó en raras oportunidades un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluyó algunas de las características siguientes: anafilaxis, angioedema, síndrome pseudo lupus eritematoso, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, púrpura, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares positivo, aumento de la eritrosedimentación, eosinofilia, artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre, escalofríos, rubor, malestar, disnea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, inclusive el síndrome de Stevens-Johnson.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Inhibidores potentes de CYP3A4, ciclosporina, o danazol
Inhibidores potentes de la isoforma CYP3A4
Simvastatina, tal como sucede con otros inhibidores varios de la HMG-CoA reductasa, es un sustrato de CYP3A4. Es metabolizada por CYP3A4 pero no tiene actividad inhibitoria sobre dicha isoforma. Por lo tanto, no se prevé que afecte las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por CYP3A4.
Los niveles plasmáticos elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis, particularmente con las dosis más altas de simvastatina. Está contraindicado el uso concomitante de fármacos cuyo rotulado reivindica un potente efecto inhibitorio de CYP3A4. Si la institución de tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, o telitromicina no se puede evitar, el tratamiento con JUVICOR se debe suspender. Si se

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

suspende JUVICOR durante el tratamiento con cualquiera de dichos agentes, se debe considerar el uso de sitagliptina para mantener el control glucémico hasta que pueda volverse a instituir JUVICOR.

Si bien no se estudió clínicamente, voriconazol demostró inhibir el metabolismo de lovastatina *in vitro* (en microsomas de hígado humano). Por lo tanto, es probable que voriconazol aumente la concentración plasmática de simvastatina. Se recomienda considerar el ajuste de la dosis de JUVICOR durante el uso concomitante con voriconazol, a fin de reducir el riesgo de miopatía, incluso de rabdomiolisis.

Ciclosporina o danazol
El riesgo de miopatía, incluso de rabdomiolisis, se ve incrementado al administrar en forma concomitante ciclosporina o danazol. Por lo tanto, está contraindicado el uso de dichos fármacos.

Fármacos reductores de lípidos que pueden causar miopatía al ser administrados solos
Gemfibrozilo: Está contraindicado con JUVICOR.
Otros fibratos: Se debe actuar con precaución al recetarlos junto con JUVICOR.

Amiodarona, ranolazina, o bloqueadores de los canales cálcicos
El riesgo de miopatía, incluso de rabdomiolisis, se ve incrementado con la administración concomitante de amiodarona, ranolazina, o bloqueadores de los canales cálcicos como verapamilo, diltiazem, o amlodipina.

Niacina
Con la coadministración de simvastatina y productos que contienen niacina a dosis que modifican los lípidos (≥ 1 g/día de niacina) se observaron casos de miopatía, incluso rabdomiolisis. En particular, se debe actuar con precaución al tratar a pacientes chinos con JUVICOR 100/40 mg coadministrado con dosis modificadoras de lípidos de productos que contienen niacina.

Digoxina
No se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis de digoxina ni JUVICOR. Los pacientes que reciban digoxina deben estar bajo control.

Anticoagulantes cumarínicos
En dos estudios clínicos, uno en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina a 20-40 mg/día potenció en forma modesta el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, informado como Relación Normalizada Internacional (RIN), aumentó desde el nivel basal de 1,7 a 1,8, y de 2,6 a 3,4 en los estudios realizados en voluntarios y pacientes, respectivamente. Con otras estatinas, se informó sangrado clínicamente evidente y/o tiempo de protrombina incrementado en unos pocos pacientes que recibían anticoagulantes cumarínicos en forma concomitante. En dichos pacientes se debe determinar el tiempo de protrombina antes de iniciar JUVICOR, y con una frecuencia suficiente durante las etapas tempranas del tratamiento para garantizar que no se produzca ninguna alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina se pueden controlar a los intervalos recomendados normalmente para los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos. Si se modifica la dosis de JUVICOR o se suspende definitivamente el tratamiento con dicho fármaco, debe

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
Juan Pablo Battar
Apoderado

repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no estuvo asociado con sangrado ni con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no tomaban anticoagulantes.

Colchicina
Con simvastatina coadministrada con colchicina se informaron casos de miopatía, incluso rabdomiolisis. Se debe actuar con precaución al recetar JUVICOR junto con colchicina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo
JUVICOR está contraindicado en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Los fármacos reductores de lípidos no ofrecen ningún beneficio durante el embarazo, porque el colesterol y sus derivados son necesarios para el desarrollo normal del feto. La ateroesclerosis es un proceso crónico, y la discontinuación de los medicamentos reductores de lípidos durante el embarazo debe tener un impacto mínimo sobre los resultados a largo plazo del tratamiento primario de una hipercolesterolemia. No existe ningún estudio adecuado y bien controlado del uso de JUVICOR durante el embarazo. Sin embargo, son raros los informes de anomalías congénitas en bebés expuestos a las estatinas *in útero*. Los estudios de reproducción animal de simvastatina en ratas y conejos no mostraron ninguna evidencia de teratogenicidad. Durante un embarazo normal aumentan el colesterol y los triglicéridos en suero, y el colesterol y sus derivados son esenciales para el desarrollo del feto. Dado que las estatinas reducen la síntesis del colesterol y, posiblemente, la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, JUVICOR puede provocar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Si JUVICOR se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, debe ser advertida del peligro potencial para el feto.
A las mujeres con capacidad para procrear que requieran tratamiento con JUVICOR por un trastorno de lípidos se les debe advertir que utilicen un método efectivo de anticoncepción. Para quienes traten de concebir se debe considerar la interrupción de JUVICOR. Si se produce un embarazo JUVICOR se debe suspender definitivamente y de inmediato.

Sitagliptina
Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos. Las dosis de sitagliptina de un máximo de 125 mg/kg (aproximadamente 12 veces la exposición en seres humanos a la dosis máxima recomendada) no deterioraron la fertilidad ni dañaron al feto. No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.
La administración de sitagliptina a ratas y conejos hembra preñadas desde el día 6 al 20 de gestación (organogénesis) no causó teratogenicidad a dosis orales máximas de 250 mg/kg (en ratas) y 125 mg/kg (en conejos), aproximadamente 30 y 20 veces la exposición en seres humanos a la dosis máxima recomendada de 100 mg/día basándose en las comparaciones del área bajo la curva de concentración plasmática referida al tiempo (AUC). Las dosis más altas incrementaron la incidencia de malformaciones en las costillas de la cría a 1.000 mg/kg, o sea, aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos a la dosis máxima recomendada.
Sitagliptina administrada a ratas hembra desde el día de gestación 6 al día de lactancia 21 redujo el peso corporal en los machos y hembras de la cría a 1.000 mg/kg. No se observó toxicidad funcional ni en el comportamiento en la cría de las ratas.
La transferencia por placenta de sitagliptina administrada a ratas preñadas fue aproximadamente de 45% a las 2 horas, y de 80% a las 24 horas posteriores a la dosis. La transferencia por placenta de

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

sitagliptina administrada a conejos hembra preñadas fue aproximadamente de 66% a las 2 horas, y de 30% a las 24 horas.

Simvastatina
Simvastatina no resultó teratógena en ratas o conejos a dosis 6 veces la exposición en seres humanos (25, 10 mg/kg/día, respectivamente) basándose en la superficie corporal mg/m². Sin embargo, en los estudios realizados con otra estatina relacionada estructuralmente con ésta, se observaron malformaciones esqueléticas en ratas y ratones.
Hubo informes extraordinarios de anomalías congénitas luego de la exposición intrauterina a las estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos a los cuales se realizó un seguimiento posterior en mujeres expuestas a simvastatina u otra estatina relacionada estructuralmente, la incidencia de anomalías congénitas, abortos espontáneos, y muertes fetales/ nacimientos sin vida no excedió la que es de esperar en la población general. Sin embargo, el estudio sólo pudo excluir el incremento del riesgo de anomalías congénitas de 3 a 4 veces respecto a la tasa de fondo. En 89% de dichos casos el tratamiento medicamentoso se inició antes del embarazo y fue suspendido definitivamente durante el primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

Lactancia
JUVICOR
Se desconoce si simvastatina es excretada o no en la leche materna humana. Como otro fármaco de la misma clase de simvastatina es excretado en la leche materna humana, y dado el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, las mujeres que reciban JUVICOR no deben amamantar a sus bebés. Se debe tomar la decisión de suspender definitivamente la lactancia o JUVICOR, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.
Sitagliptina
Sitagliptina es secretada en la leche de ratas lactantes según una relación leche/plasma de 4:1. Se desconoce si sitagliptina es excretada en la leche materna humana.

Uso en población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y efectividad de JUVICOR en pacientes pediátricos de menos de 18 años.

Uso en población geriátrica
JUVICOR
Como la edad avanzada (≥ 65 años) constituye un factor predisponente para la miopatía, incluso para rabdomiolisis, JUVICOR se debe recetar con precaución en población geriátrica.
Se sabe que sitagliptina es excretada en niveles importantes por los riñones. Dado que los pacientes de edad avanzada presentan mayor probabilidad de sufrir deterioros en la función renal, puede resultar útil la evaluación de la función renal en dichos pacientes antes de iniciar la administración de este fármaco, y en forma periódica de allí en adelante.

Sitagliptina
De la cantidad total de sujetos (N= 3.884) de los estudios clínicos de seguridad y eficacia de sitagliptina previos a su aprobación, 725 pacientes tenían 65 años y más, mientras que 61 pacientes tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad y efectividad entre los sujetos de 65 años y mayores y los sujetos más jóvenes. Si bien ésta y otras experiencias clínicas informadas no

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

identificaron diferencias en la respuesta entre los pacientes añosos y los más jóvenes, no se puede descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan mayor sensibilidad.

Simvastatina
De los 2.423 pacientes que recibieron simvastatina en los estudios clínicos Fase III, y los 10.269 pacientes del Estudio de Protección Cardiaca que recibieron simvastatina, 363 (15%) y 5.366 (52%), respectivamente tenían ≥ 65 años. En ese último estudio 615 (6%) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes.

Un estudio de farmacocinética con simvastatina mostró que el nivel plasmático promedio de actividad de las estatinas es aproximadamente 45% más alto en pacientes de edad avanzada de entre 70 y 78 años, si se los compara con los pacientes entre 18 y 30 años. En el estudio 4S, 1.021 (23%) de los 4.444 pacientes tenían 65 años de edad o más. La eficacia en la reducción de lípidos fue al menos igual de grande en pacientes añosos que en pacientes jóvenes, y simvastatina redujo significativamente la mortalidad total y la mortalidad por enfermedad coronaria en pacientes de edad avanzada con antecedentes de dicha enfermedad. En el Estudio de Protección Cardiaca, 52% de los pacientes eran de edad avanzada (4.891 pacientes de 65 a 69 años, y 5.806 pacientes de 70 años o mayores). Las reducciones en el riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal, procedimientos de revascularización coronaria y no coronaria, y accidente cerebrovascular, fueron similares en pacientes añosos y en pacientes más jóvenes.

En el Estudio de Protección Cardiaca, hubo 2 casos de miopatía/ rabdomiolisis entre los 32.145 pacientes ingresados al período de asentamiento con activo. Dichos pacientes eran de 67 a 73 años. De los 7 casos de miopatía/ rabdomiolisis entre los 10.269 pacientes asignados a simvastatina, 4 tenían 65 años y más (en la línea basal), de los cuales uno tenía más de 75. En los estudios 4S y de Protección Cardiaca no hubo ninguna diferencia general en la seguridad entre pacientes añosos y jóvenes.

Dado que la edad avanzada (≥ 65 años) constituye un factor de predisposición para miopatía, incluso para rabdomiolisis, simvastatina se debe recetar con precaución en esta población. En un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día los pacientes ≥ 65 años presentaron un mayor riesgo de miopatía, incluso de rabdomiolisis, que los pacientes <65 años.

Deterioro renal
No se recomienda el uso de JUVICOR en pacientes con deterioro renal moderado o severo, o con enfermedad renal en estadio terminal.

Deterioro hepático
JUVICOR está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, la cual puede incluir elevaciones persistentes y sin explicación en los niveles de las transaminasas hepáticas.

SOBREDOSIFICACION
Sitagliptina
Durante los estudios clínicos controlados realizados en sujetos sanos, se administraron dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina. En un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observó un

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

aumento promedio máximo del QTc de 8,0 mseg, efecto promedio que no se consideró clínicamente importante. No se tiene experiencia con dosis mayores a 800 mg en seres humanos. En los estudios Fase I de dosis múltiples con sitagliptina a dosis de hasta 600 mg por día durante un máximo de 10 días, y 400 mg por día durante un máximo de 28 días, no se observaron reacciones clínicas adversas relacionadas con la dosis.
En caso de sobredosis, resulta razonable utilizar las medidas de soporte usuales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear control clínico (incluso obtener un electrocardiograma), e instituir el tratamiento de soporte que exija el estado clínico del paciente.
Sitagliptina es dializable en forma moderada. En estudios clínicos, se eliminó aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada si fuese clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Simvastatina
Luego de una dosis oral única de 9 g/m² se observó una letalidad significativa en ratones. En ratas o perros tratados con dosis de 30 y 100 g/m², respectivamente, no se observaron indicios de letalidad. En roedores no se observaron signos específicos de diagnóstico. A dichas dosis los únicos signos observados en perros fueron emesis y deposiciones mucoides.
Se informaron unos pocos casos de sobredosis con simvastatina. La dosis máxima administrada fue 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. En caso de sobredosis se deben tomar medidas de soporte. En la actualidad se desconoce la dializabilidad de simvastatina y sus metabolitos en seres humanos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 30, 90 y 1.000 comprimidos, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar a temperaturas hasta los 30ºC en un lugar seco, manteniendo el envase bien cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Saltar
Apoderado

4169

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
Confidential
Limited access

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.

Certificado Nº: ...

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

FABRICADO EN IRLANDA POR:
MSD International GmbH, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Irlanda.

WPC-MK0431D-T-012012

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado