



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **2 4 8 8**

BUENOS AIRES, **14** MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015800-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada JANUMET / SITAGLIPTINA – METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50/500mg – 50/1000mg, aprobada por Certificado Nº 54.225.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 325 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2438**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JANUMET / SITAGLIPTINA – METFORMINA, aprobada por Certificado N° 54.225 y Disposición N° 7315/07, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 218 a 246, 247 a 275 y 276 a 304.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7315/07 los prospectos autorizados por las fojas 218 a 246, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.225 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2 4 8 8**


ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015800-09-3

DISPOSICION N°

js

2 4 8 8


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2488** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.225 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JANUMET / SITAGLIPTINA – METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50/500mg – 50/1000mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7315/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010040-07-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3014/09.-	Prospectos de fs. 218 a 246, 247 a 275 y 276 a 304, corresponde desglosar de fs. 218 a 246.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 54.225 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

18 4 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-015800-09-3

DISPOSICIÓN N°

2 4 8 8 |

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

JANUMET®

SITAGLIPTINA/ METFORMINA, MSD

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de JANUMET® contiene:

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

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

© Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EE.UU.

ACCION TERAPEUTICA:

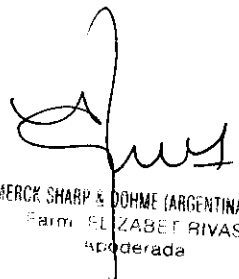
Hipoglucemiantes. Según Código ATC se clasifica como A10BD – Combinación de drogas utilizadas en el tratamiento de diabetes- reductoras del nivel de glucemia.

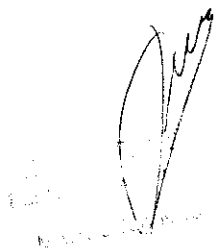
ACCION FARMACOLOGICA:

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

Sitagliptina

La Sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, sitagliptina incrementa los niveles de dos hormonas incretina activas conocidas, el péptido análogo al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeóstasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. GLP-1


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada


A. N. M. A. T.
FOLIO
219
MESA DE ENTRADAS

también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor producción de glucosa hepática. Este mecanismo es diferente al mecanismo observado con las sulfonilureas. Las sulfonilureas provocan la liberación de insulina aún cuando los niveles de glucosa son bajos, lo cual puede conducir a hipoglucemia inducida por la sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 que, a concentraciones terapéuticas, no inhibe las enzimas DPP-8 o DPP-9 estrechamente relacionadas. Sitagliptina difiere en cuanto a su estructura química y acción farmacológica respecto a los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o las meglitinidas, biguánidas, agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de amilina.

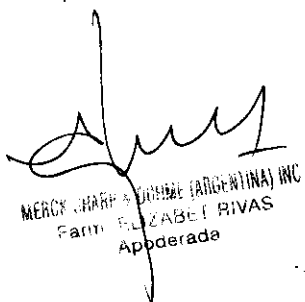
Clorhidrato de metformina

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

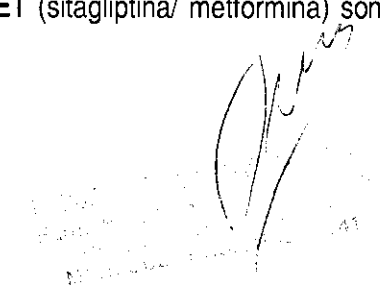
FARMACOCINETICA

JANUMET

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apuerada

3



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

Absorción

Fosfato de sitagliptina

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

Clorhidrato de metformina

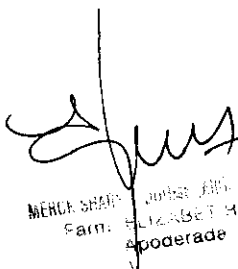
La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en condiciones facilitadas es de aproximadamente 50-60 %. Los estudios en los que se utilizó dosis únicas orales de comprimidos de clorhidrato de metformina de 500 a 1500 mg, y de 850 a 2550 mg, indican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

Distribución

Fosfato de sitagliptina

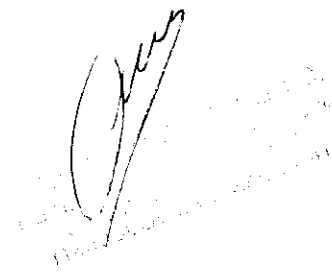
La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Clorhidrato de metformina


MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.
Farm. ELIZABETH VIVAS
Apoderada








2488



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

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

Metabolismo

Fosfato de sitagliptina

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

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

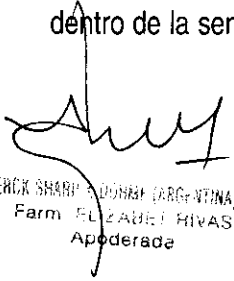
Clorhidrato de metformina

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

Eliminación

Fosfato de sitagliptina

Luego de la administración oral de una dosis de [¹⁴C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100 % de la radioactividad administrada por materia fecal (13 %) u orina (87 %) dentro de la semana posterior a la dosificación. El tiempo de eliminación aparente $t_{1/2}$ luego de una do-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABETH IVAS
Apoderada

sis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas y el clearance renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la p-glicoproteína, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la p-glicoproteína, no redujo el clearance renal de sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

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

INDICACIONES:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

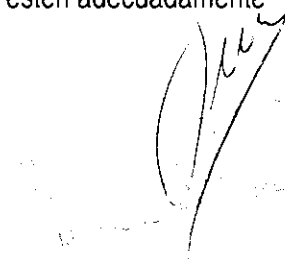
Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación desitagliptina y metformina.

Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apunderada




6



2488



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
Confidential
R
Limited access

controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

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

Janumet también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

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

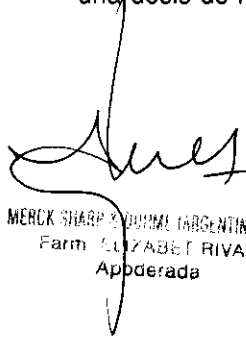
En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

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

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

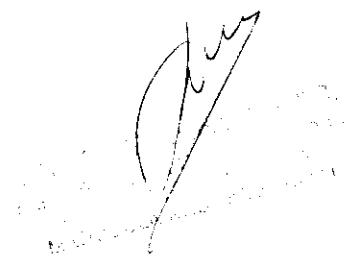
Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea.

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. LUZABET RIVAS
Apunderada







2489

en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia .

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

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

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

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

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

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

Janumet debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Pacientes con insuficiencia renal

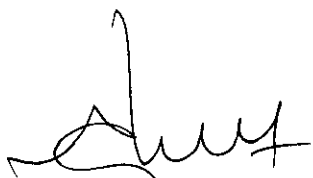
No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) .

Pacientes con insuficiencia hepática

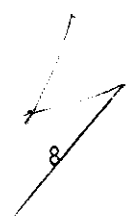
No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia hepática

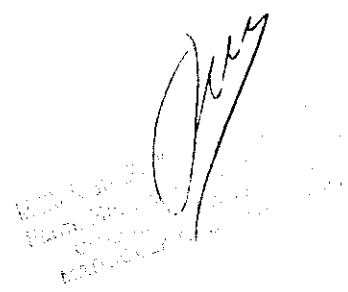
Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Janumet debe usarse con precaución a


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada







medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos .

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

Población pediátrica

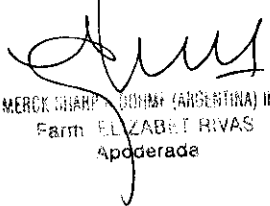
Janumet no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Janumet está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético;
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
- Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
 - Deshidratación,
 - Infección grave,
 - Shock,
- Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4);
- Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria,
 - Infarto de miocardio reciente,
 - Shock;
- Insuficiencia hepática;
- Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- Lactancia.

PRECAUCIONES:


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

Monitoreo de la función renal:

Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir **JANUMET**. En pacientes de edad avanzada, **JANUMET** se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquéllos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular.

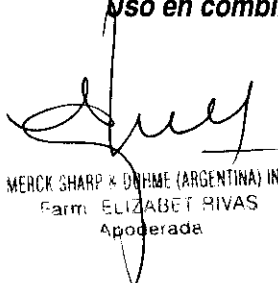
Antes de comenzar el tratamiento con **JANUMET** y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar **JANUMET** si se presentan evidencias de deterioro renal.

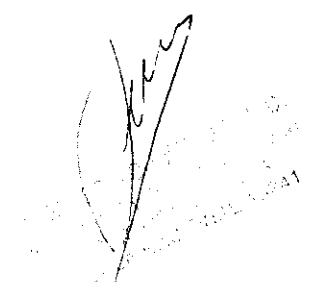
Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina.

Como es típico con otros agentes hipoglucemiantes usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina es usada en combinación con metformina y sulfonilurea o insulina, medicaciones que se conoce que causan hipoglucemia, la incidencia de la inducción de la hipoglucemia causada por la sulfonilurea o la insulina, se vieron incrementada en mayor proporción en comparación a la combinación de placebo con metformina y sulfonilurea o insulina (ver **EFFECTOS ADVERSOS**). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis mas baja de sulfonilurea debe ser considerada (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Sitagliptina

Uso en combinación con drogas sulfonilurea o con insulina:


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm: ELIZABET RIVAS
Apoderada


MESA DE ENTRADAS

2488

Restricted
Confidential
Limited access



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros agentes hipoglucémicos usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina fue usada en combinación con sulfanilurea, una medicación que se conoce que causa hipoglucemia, la incidencia de la hipoglucemia inducida por la sulfonilurea o la insulina fue mayor que con la de placebo. Por lo tanto para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis mas baja de sulfonilurea debe ser considerada (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).


El uso de sitagliptina en combinación con insulina no ha sido estudiado.

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

Acidosis láctica:

Clorhidrato de metformina

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con **JANUMET** (sitagliptina/ metformina). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, inclusive diabetes mellitus, y toda



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoederado

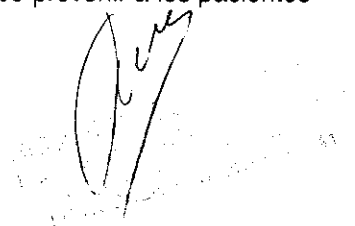
vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con una brecha anión incrementada, y una relación lactato/ piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 μ g/ml.

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada




12



3 4 3 8



Restricted
Confidential
Limited access

respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico.

El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales se podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

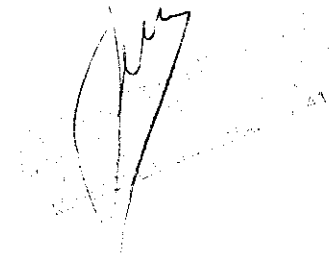
La presentación de niveles de lactato en plasma venosa en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes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

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

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que reciba metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia),


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


13



se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Hipoglucemia

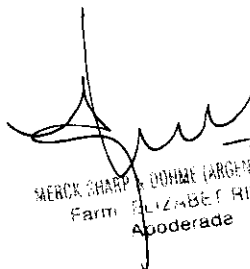
En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciban metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los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

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

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

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

Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de yodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de **JANUMET** se debe discontinuar tempo-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apoderada

rariamente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal.

Estados de hipoxia:

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

Procedimientos quirúrgicos:

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

Consumo de alcohol:


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

Función hepática deteriorada:


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

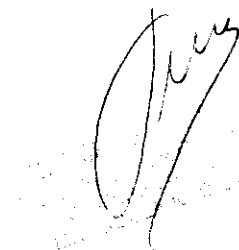
Niveles de vitamina B₁₂:

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B₁₂ previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B₁₂ de parte del complejo factor intrínseco de la B₁₂ se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápi-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
apoderada

11


15



damente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B₁₂. En pacientes bajo tratamiento con **JANUMET** se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente.

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


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

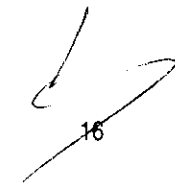
Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre:

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

Embarazo

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


16



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

Sitagliptina

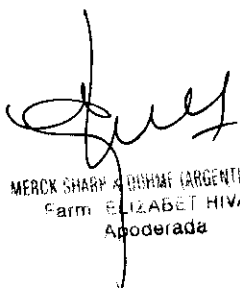
Sitagliptina no resultó teratógena en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos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

Clorhidrato de metformina

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

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de **JANUMET**. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET HIVAS
Apoderada

sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, **JANUMET** no debe ser utilizado por mujeres que amamantan.

Uso Pediátrico

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

Uso en Personas de Edad Avanzada

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

Sitagliptina


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

Clorhidrato de metformina

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

Interacciones Medicamentosas

Sitagliptina y Clorhidrato de metformina


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

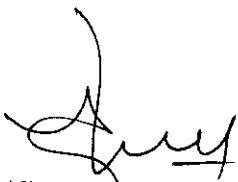
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con **JA-
NUMET**. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de **JA-
NUMET**, sitagliptina y metformina.


Sitagliptina

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

Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazole), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil).

Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacien-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


19




tes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de **JANUVIA®** y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

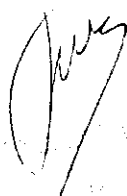
Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la C_{max} de gliburida, pero fueron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

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

Nifedipina: Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el ABC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina.

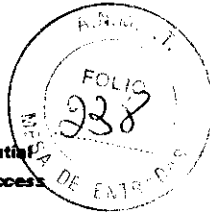

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Carm. ELIZABET HIVAS
Aptderada


20


2013
2014

2488

Restricted
Confidential
Limited access



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

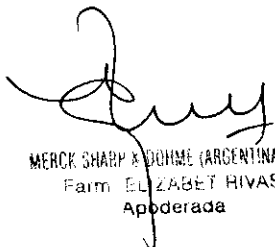
El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina.

Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre pura máximas de metformina, y un aumento de 40% en el ABC plasmática y de sangre pura de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de **JANUMET** y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal.

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

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

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

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

La administración conjunta de metformina con Acido Tioctico puede potencial el efecto hipoglucemiente .

REACCIONES ADVERSAS:

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

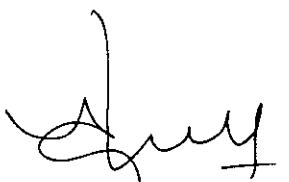
Sitagliptina y metformina

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

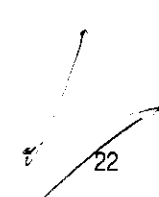
Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

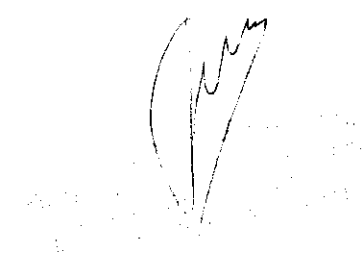
Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con Placebo

Reacción adversa Frecuencia de la reacción ad-	Sitagliptina con metformina	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea 2	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPAR γ (ro-	Sitagliptina con Metformina e insulina4
--	-----------------------------	--	--	---


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET HIVAS
ApoDERADA




22



versa por régimen de tratamiento			siglitazona)3	
Tiempo de seguimiento	Semana 24	semana 24	semana 18	Semana 24
Exploraciones complementarias				
disminución de la glucemia	Poco frecuentes			
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuentes			
Trastornos gastrointestinales				
diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
nauseas	frecuentes			
estreñimiento		Frecuentes		
dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
vómitos			Frecuentes	
Sequedad de boca				Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hipoglucemia*		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales				
Edema periférico			Frecuentes†	

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

† Observado en un análisis de 54 semanas

1 En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, de sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina junto con metformina en

comparación con el tratamiento con placebo junto con metformina fueron del 9,3 % y el 10,1 %, respectivamente.

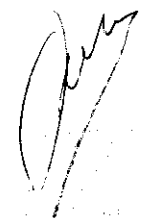
En un estudio adicional de 1 año de sitagliptina 100 mg una vez al día junto con el tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida a metformina en comparación con el tratamiento con una sulfonilurea añadida a metformina continuada fue del 14,5 % y el 30,3 %, respectivamente.

En los estudios agrupados de hasta 1 año de duración comparando sitagliptina añadida al tratamiento de metformina establecido con una sulfonilurea añadida al tratamiento de metformina establecido, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco comunicadas en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg que se produjeron en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron la sulfonilurea (>0,2 % y diferencia >1 paciente) fueron los siguientes: anorexia (trastornos del metabolismo y la nutrición; poco frecuentes) y disminución del peso (pruebas complementarias; poco frecuentes).

2 En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, se estudió la administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento combinado de glimepirida y metformina establecido, la incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida al tratamiento de glimepirida y metformina establecido fue del 18,1 % en comparación con el 7,1 % obtenido con el tratamiento de placebo añadido al tratamiento de glimepirida y metformina establecido.

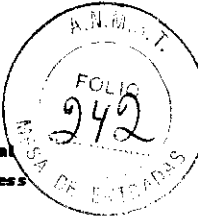

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apod. 12345



24


A.N.M.A.T.
FOLIO
241
CASA DE ENTRADAS

2488

Restricted
Confidential
limited access

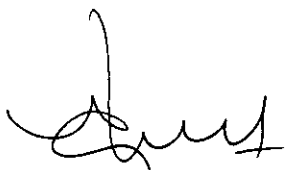



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

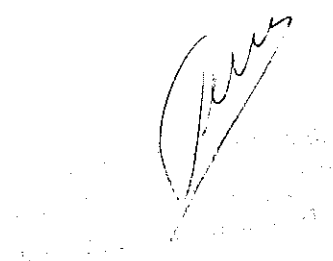
3 En este ensayo se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día en combinación con rosiglitazona y metformina de forma continuada durante 54 semanas. La incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco fue el 15,3% en pacientes tratados con sitagliptina en combinación y el 10,9% en pacientes tratados con placebo en combinación. Otras reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco notificadas en el análisis de 54 semanas (definidas como frecuentes) en pacientes tratados con sitagliptina en combinación con una frecuencia mayor (> 0,2% y una diferencia > 1 paciente) a la de los pacientes tratados con placebo en combinación fueron: dolor de cabeza, tos, vómitos, hipoglucemia, infección de la piel producida por hongos e infección respiratoria.

4 En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, donde se administró 100 mg de sitagliptina una vez al día añadido a la terapia con insulina y merformina, la incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina en combinación con insulina/metformina en comparación con los tratados con placebo en combinación con insulina/metformina fue del 16,2% y 9,0% respectivamente.

En un estudio de 24 semanas con un tratamiento combinado inicial con sitagliptina y metformina administrado dos veces al día (sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg), la incidencia global de reacciones adversas consideradas como relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo fue del 14,0 % y el 9,7 %, respectivamente. La incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con la combinación de


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Firma: ELISABET RIVAS
Apooperada


25



sitagliptina y metformina fue comparable a la que muestra la metformina en monoterapia (14,0 % en cada caso) y mayor que con sitagliptina en monoterapia (6,7 %) y las diferencias relativas respecto a las obtenidas con sitagliptina en monoterapia se debieron fundamentalmente a reacciones adversas gastrointestinales.

Hallazgos en Pruebas de Laboratorio

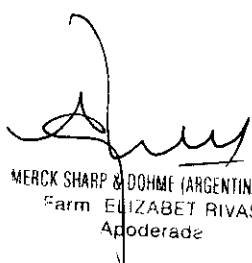
Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/ microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/ microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Clorhidrato de metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B₁₂ séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B₁₂ por parte del complejo factor intrínseco B₁₂, sin embargo, se encuentra asociada en forma muy extraordinaria con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B₁₂ (ver **PRECAUCIONES, clorhidrato de metformina**).

Experiencia post-comercialización


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron en el período ²⁴⁸⁹ post-comercialización con la utilización de **JANUMET**, o sitagliptina, uno de sus componentes. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutaneas exfoliativas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson(ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**, sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad), Infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, pancreatitis.

SOBREDOSIFICACIÓN:


Sitagliptina

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

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

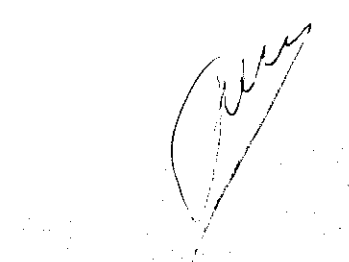
Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13,5% de la dosis durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodiálisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta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

Clorhidrato de metformina


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. EL ZABAL RIVAS
Apuerada







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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

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


CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C

MANTENER EL ENVASE CERRADO

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
ApoDERADA

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

2488

Certificado N° .54225

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO:

María Natalia Riesco – Farmacéutica

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Estados Unidos de Norteamérica por:

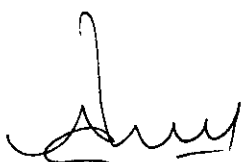
Patheon Puerto Rico, INC.

Villa Blanca Industrial Park

State Rd. 1, Km. 34, 8

Caguas - Puerto Rico 00725 – USA

WPC-JMT-T-042009


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


29

