



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10928-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-9839-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-9839-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JANUMET XR / SITAGLIPTINA – METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, JANUMET XR 50/500 mg: SITAGLIPTINA (COMO SITAGLIPTINA FOSFATO 64,25 mg) 50 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; JANUMET XR 50/1000 mg: SITAGLIPTINA (COMO SITAGLIPTINA FOSFATO 64,25 mg) 50 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; JANUMET XR 100/1000 mg: SITAGLIPTINA (COMO SIPTAGLIPTINA FOSFATO 128,5 mg) 100 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JANUMET XR / SITAGLIPTINA – METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, JANUMET XR 50/500 mg: SITAGLIPTINA (COMO SITAGLIPTINA FOSFATO 64,25 mg) 50 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; JANUMET XR 50/1000 mg: SITAGLIPTINA (COMO SITAGLIPTINA FOSFATO 64,25 mg) 50 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; JANUMET XR 100/1000 mg: SITAGLIPTINA (COMO SIPTAGLIPTINA FOSFATO 128,5 mg) 100 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.225, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

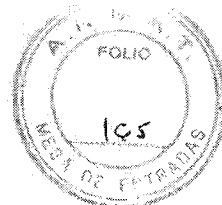
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009839-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.10.20 10:18:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.20 10:18:19 -03'00'



INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

JANUMET® XR

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg – 50/1000 mg – 100/1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido de liberación prolongada de JANUMET XR 50/500 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina clorhidrato, 500,0 mg.** Excipientes: Povidona (K29/32), 37,63 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 320,0 mg; Celulosa microcristalina PH 102, 117,4 mg; Dióxido de silicio coloidal, 5,000 mg; Estearil fumarato de sodio, 20,00 mg; Galato de propilo, 0,6821 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg; Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín, 16,06 mg; OPADRY® 20A99171, 27,10 mg; Cera carnauba, 0,032 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de JANUMET XR 50/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 64,25 mg), 50 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg.** Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 0,6821 mg; Hipromelosa 2910, 40,16 mg; Polietilenglicol 3350, 8,031 mg; Caolín, 16,06 mg; OPADRY® 20A91487, 31,15 mg; Cera carnauba, 0,040 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de JANUMET XR 100/1000 mg contiene: **Sitagliptina (como sitagliptina fosfato 128,5 mg), 100,0 mg; Metformina clorhidrato, 1000,0 mg.** Excipientes: Povidona (K29/32), 75,27 mg; Hipromelosa 2208 (K100M), 317,6 mg; Dióxido de silicio coloidal, 7,143 mg; Estearil fumarato de sodio, 28,57 mg; Galato de propilo, 1,364 mg; Hipromelosa 2910, 80,31 mg; Polietilenglicol 3350, 16,06 mg; Caolín, 32,13 mg; OPADRY® 20A99172, 33,74 mg; Cera carnauba, 0,040 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

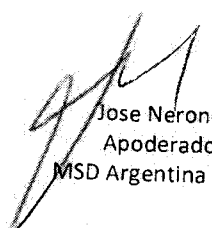
Hipoglucemiante.

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

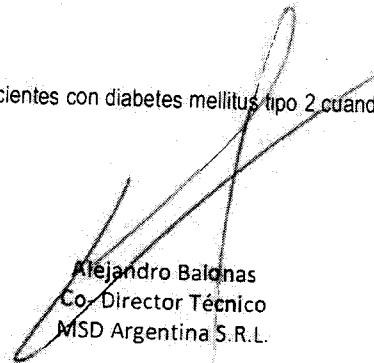
INDICACIONES

Para pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2:

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

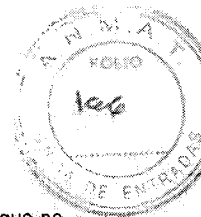

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



JANUMET XR 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 o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

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

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

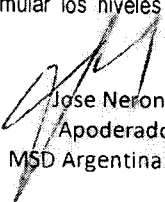
JANUMET XR también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por si solos no proporcionen un control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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Sitagliptina

La sitagliptina fosfato es un miembro de una clase de agentes antihiper glucemiantes orales llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que mejoran el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 mediante la mejora de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluyendo péptido análogo al glucagón-1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), se liberan en el intestino a largo del día, y sus niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas a través de vías de señalización intracelular que involucran AMPc. En modelos animales de diabetes tipo 2 se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 mejora la respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y liberación de insulina. Con mayores niveles de insulina, la captación de glucosa del tejido es mayor. Adicionalmente, GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas, lo cual conduce a una menor producción de glucosa hepática, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucosa en la sangre. Los efectos de GLP-1 y GIP son dependientes de glucosa de manera que cuando las concentraciones de glucosa en sangre son bajas no se observa la estimulación de la liberación de insulina y la supresión de la secreción de glucagón por las hormonas incretinas GLP-1. Para GLP-1 y GIP, la estimulación de la liberación de insulina se ve reforzada cuando la glucosa se eleva por encima de las concentraciones normales. Además, el GLP-1 y GIP no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad de GLP-1 y GIP es limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de

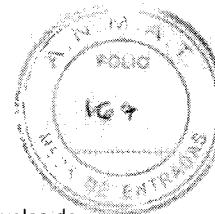

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



glucagón de manera dependiente de la glucosa. En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) más baja y menores concentraciones de glucosa en ayunas y postprandial. Este mecanismo es diferente al mecanismo observado con las sulfonilureas. Las sulfonilureas provocan la liberación de insulina aun 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.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente antihiperoglucemiantes 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 antihiperoglucemiantes. 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 ADVERTENCIAS Y 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.

Estudios clínicos

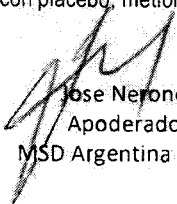
No hubo estudios clínicos sobre eficacia y seguridad realizados con JANUMET XR. Los estudios clínicos de la administración conjunta de sitagliptina y metformina demostraron mejoras significativas en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Se demostró la bioequivalencia para todas las concentraciones entre los comprimidos de JANUMET XR y los comprimidos de sitagliptina y metformina de liberación prolongada administrados conjuntamente.

En un estudio comparativo, la administración una vez al día de metformina de liberación prolongada tuvo una eficacia similar en todas las medidas de control glucémico a la administración de la formulación comúnmente prescrita de metformina de liberación inmediata dos veces al día.

Sitagliptina y metformina en pacientes con diabetes tipo 2

En un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de sitagliptina y metformina participó un total de 1091 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio.

En los pacientes con un control glucémico inadecuado solamente con dieta y ejercicio la combinación de sitagliptina y metformina aportó mejoras significativas en la HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas (GPA), y glucosa posprandial (GPP) de 2 horas en comparación con placebo, metformina sola y sitagliptina sola ($p < 0,001$; Tabla 1, la Figura 1). A las 3 semanas (primer punto de tiempo


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

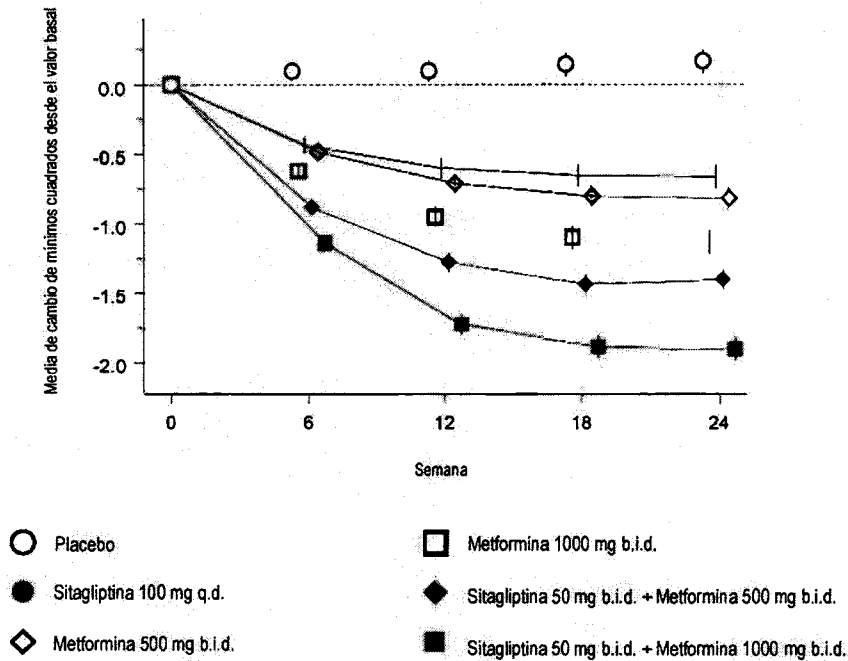
PROYECTO DE PROSPECTO



evaluado después del inicio de la terapia) se consiguió una mejora en la GPA, con casi la máxima reducción de glucosa en ayunas, y sostenida a lo largo del estudio de 24 semanas. En general la reducción promedio de HbA_{1c} desde el estado basal en comparación con el placebo fue mayor para los pacientes con mayores valores de HbA_{1c} basales.

En general la mejora de la HbA_{1c} fue consistente entre los distintos subgrupos definidos por género, edad, raza, o índice de masa corporal (IMC) basal. Las medidas de la función de las células beta, HOMA-β y el cociente de proinsulina a insulina también mostraron una mayor mejoría con la administración conjunta de sitagliptina y metformina en comparación con la monoterapia sola. En general los efectos lipídicos fueron neutrales. Para los pacientes no tratados con un agente antihiper glucemiante al momento del ingreso en el estudio, las reducciones promedio en HbA_{1c} desde el estado basal fueron: sitagliptina 100 mg una vez al día (qd) (N=88), -1,06%; metformina 500 mg dos veces al día (bid) (N=90), -1,09%; metformina 1000 mg bid (N=87), -1,24%; sitagliptina 50 mg bid con metformina 500 mg bid (N=100), -1,59%; y sitagliptina 50 mg bid con metformina 1000 mg bid (N=86), -1,94%. y para los pacientes que recibieron placebo (N=83), -0,17%.

Figura 1: Cambio promedio desde el estado basal para HbA_{1c} durante 24 semanas con sitagliptina y metformina, sola y en combinación como terapia inicial en pacientes con diabetes tipo 2 †



† Toda la población tratada: Media de mínimos cuadrados ajustada según estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor basal.

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

[Signature]
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IE-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

Tabla 1: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final luego de 24 semanas†

	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 mg b.i.d.	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 mg b.i.d.	Metformina 1000 mg b.i.d.	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 1000 mg b.i.d.
HbA_{1c} (%)	N = 165	N = 175	N = 178	N = 183	N = 177	N = 178
Valor basal (promedio)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado ‡)	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Diferencia con placebo (promedio ajustado ‡)	-	-0,83 [§]	-0,99 [§]	-1,57 [§]	-1,30 [§]	-2,07 [§]
Pacientes (%) alcanzan HbA _{1c} <7%	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
GPA (mmol/L)	N = 169	N = 178	N = 179	N = 183	N = 179	N = 180
Valor basal (promedio)	10,91	11,19	11,40	11,33	10,94	10,93
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado ‡)	0,32	-0,97	-1,52	-2,62	-1,63	-3,55
Diferencia con placebo (promedio ajustado ‡)	-	-1,29 [§]	-1,84 [§]	-2,94 [§]	-1,95 [§]	-3,87 [§]
GPP de 2 horas (mmol/L)	N = 129	N = 136	N = 141	N = 147	N = 138	N = 152
Valor basal (promedio)	15,38	15,86	16,26	16,21	15,74	15,94
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado ‡)	0,02	-2,88	-2,97	-5,14	-4,33	-6,48
Diferencia con placebo (promedio ajustado ‡)	-	-2,9 [§]	-2,98 [§]	-5,16 [§]	-4,35 [§]	-6,49 [§]
Peso Corporal (Kg) ††	N = 167	N = 175	N = 179	N = 184	N = 175	N = 178
Valor basal (promedio)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado ‡)	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Diferencia con placebo (promedio ajustado ‡)	-	0,9 [¶]	0,1 [¶]	0,4 [¶]	-0,1 [¶]	-0,3 [¶]

† Población de intención a tratar (análisis de intención a tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada según estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor basal.

§ p < 0,001 en comparación con placebo.

†† Población de todos los pacientes tratados (APaT), exclusión de los datos después de la terapia de rescate glucémico.

¶ p = 0.005 en comparación con placebo.

* No estadísticamente significativo (p ≥ 0,05) en comparación con placebo.

Jose Nerpne
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

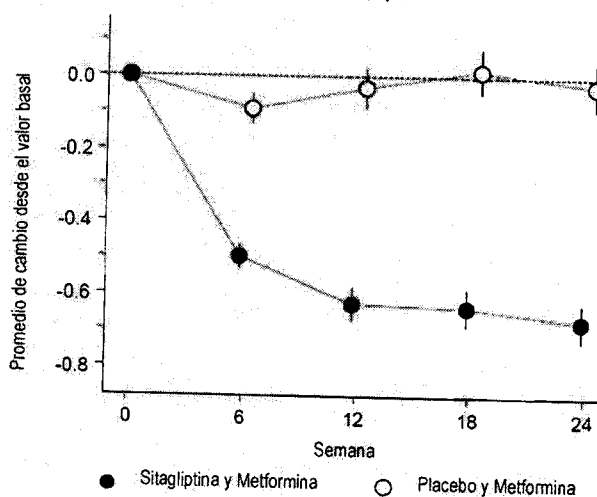
Adicionalmente, este estudio incluyó pacientes (N=117) con hiperglucemia más severa ($HbA_{1c} > 11\%$ o de glucosa en sangre > 15.56 mmol/L) que fueron tratados con sitagliptina 50 mg y metformina 1000 mg dos veces al día. No hubo control con placebo para estos pacientes. En este grupo de pacientes, el valor basal promedio fue 11,15% para HbA_{1c} , 17,4 mmol/L para GPA y 24,5 mmol/L para GPP de 2 horas. A las 24 semanas, se observaron disminuciones desde el valor basal de -2,94% para HbA_{1c} , -7,04 mmol/L para GPA, y -11,55 mmol/L para GPP de 2 horas. En esta cohorte, se observó un aumento en el peso corporal de 1,3 kg a las 24 semanas.

Sitagliptina añadida en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola:

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de la combinación de sitagliptina y metformina en dos estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En ambos estudios, los pacientes con un control glucémico inadecuado con dosis estables de metformina ≥ 1500 mg fueron asignados al azar para recibir ya sea sitagliptina 100 mg al día o placebo en adición al tratamiento en curso con metformina.

En un estudio, 701 pacientes recibieron sitagliptina 100 mg o placebo una vez al día durante 24 semanas. La adición de sitagliptina al tratamiento con metformina aportó mejoras significativas en la HbA_{1c} (-0,65%), GPA (-1,41 mmol/L), y GPP de 2 horas (-2,81 mmol/L) en comparación con la adición de placebo al tratamiento de metformina en curso (Ver Figura 2 y Tabla 2). Esta mejora en la HbA_{1c} en comparación con el placebo no fue afectada por el valor basal de HbA_{1c} , la terapia antihiper glucemiante previa, el sexo, la edad, el IMC basal, el lapso de tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, la presencia de síndrome metabólico, o los índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o la secreción de insulina (HOMA- β).

Figura 2: Cambio promedio desde el valor basal de la HbA_{1c} durante 24 semanas con dosis diarias totales de sitagliptina 100 mg y metformina o placebo y metformina en pacientes con Diabetes tipo 2 ++



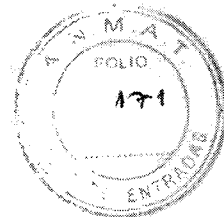
[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

[Signature]
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



† Pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

‡ Toda la población tratada: Media de mínimos cuadrados ajustada según estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor basal.

Tabla 2: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (Estudio de 24 Semanas) de sitagliptina como tratamiento de adición en pacientes controlados inadecuadamente con metformina †

	Sitagliptina 100 mg q.d. + Metformina	Placebo + Metformina
HbA_{1c} (%)	N = 453	N = 224
Valor basal (promedio)	7,96	8,03
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 0,67	- 0,02
Diferencia de placebo + metformina (promedio ajustado [‡])	- 0,65 [§]	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	213 (47,0)	41 (18,3)
GPA (mmol/L)	N = 454	N = 226
Valor basal (promedio)	9,44	9,64
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 0,94	0,47
Diferencia respecto a placebo + metformina (promedio ajustado [‡])	- 1,41 [§]	
GPP de 2 horas (mmol/L)	N = 387	N = 182
Valor basal (promedio)	15,25	15,13
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 3,44	- 0,63
Diferencia respecto a placebo + metformina (promedio ajustado [‡])	- 2,81 [§]	
Peso Corporal (Kg) ††	N = 399	N = 169
Valor basal (promedio)	86,9	87,6
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 0,7	- 0,6
Diferencia respecto a placebo + metformina (promedio ajustado [‡])	- 0,1 [¶]	

† Población de intención a tratar (análisis de intención a tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada según estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor basal.

§ p < 0,001 en comparación con placebo + metformina.

†† Población de todos los pacientes tratados (APaT), exclusión de los datos después de la terapia de rescate glucémico.

¶ No estadísticamente significativo (p ≥ 0,05) en comparación con placebo + metformina.

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

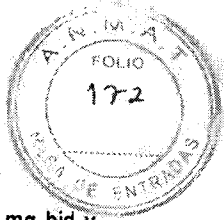
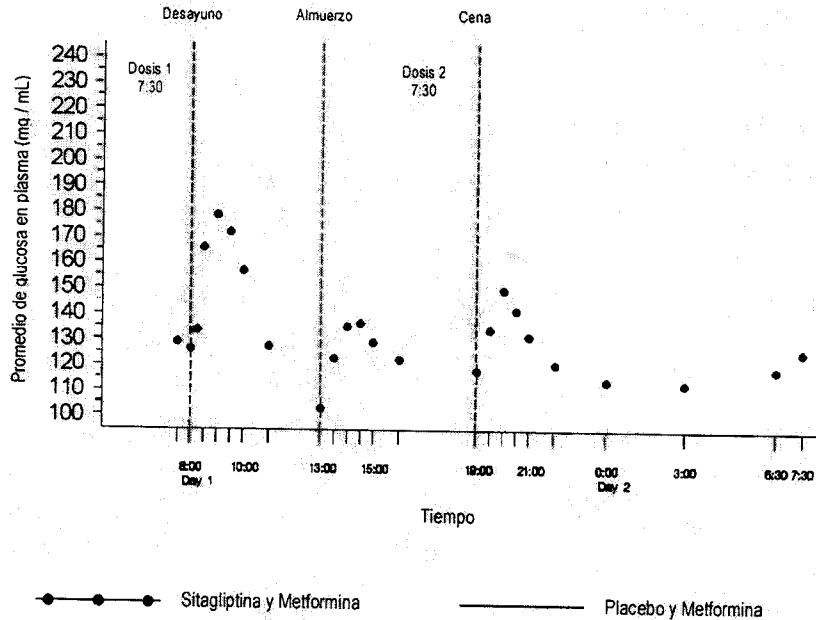


Figura 3: Perfiles de glucosa de 24 horas en plasma después de 4 semanas de tratamiento con sitagliptina 50 mg bid y metformina o placebo y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 †



† Pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

Terapia adicional de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con la combinación de metformina y glimepirida

Un total de 441 pacientes con diabetes tipo 2 participó en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina 100 mg una vez al día en combinación con glimepirida (sola o en combinación con metformina) en comparación con placebo en combinación con glimepirida (sola o en combinación con metformina). En este estudio, 220 pacientes tomaban la combinación de glimepirida (≥ 4 mg por día) y metformina (≥ 1500 mg por día).

La combinación de sitagliptina, glimepirida y metformina aportó una reducción significativa respecto al valor basal de HbA_{1c} (-0,89%) y GPA (-1,15 mmol/L) en comparación con el placebo (Ver Tabla 3). En general la reducción promedio de HbA_{1c} desde el valor basal en comparación con placebo fue mayor para los pacientes con mayores valores basales de HbA_{1c}.

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Baldas
 Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

Tabla 3: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (Estudio de 24 Semanas) para sitagliptina en combinación con metformina y glimepirida†

	Sitagliptina 100 mg + Glimepirida + Metformina	Placebo + Glimepirida + Metformina
HbA_{1c} (%)	N = 115	N = 105
Valor basal (promedio)	8,27	8,28
Cambio desde valor basal (promedio ajustado‡)	- 0,59	0,30
Diferencia respecto a placebo (promedio ajustado‡)	- 0,89§	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	26 (22,6)	1 (1,0)
GPA (mmol/L)	N = 115	N = 109
Valor basal (promedio)	9,96	9,94
Cambio desde valor basal (promedio ajustado‡)	- 0,43	0,72
Diferencia de placebo (promedio ajustado‡)	- 1,15§	
Peso corporal (kg) ¶	N = 102	N = 74
Valor basal (promedio)	86,5	84,6
Cambio desde valor basal (promedio ajustado‡)	0,4	- 0,7
Diferencia de placebo (promedio ajustado‡)	1,1 ¶¶	

* Parámetros glucémicos primarios y secundarios medidos incluidos HbA_{1c} y glucosa en ayunas

† Población de intención a tratar (análisis de intención a tratar).

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada según estado del tratamiento antihiper glucémico previo y el valor basal.

§ p < 0,001 en comparación con placebo.

¶ Población de todos los pacientes tratados (APaT), exclusión de los datos después de la terapia de rescate glucémico.

¶¶ p = 0,007 en comparación con placebo.

Tratamiento de adición de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 controlados de manera inadecuada con la combinación de metformina e insulina

Un total de 641 pacientes con diabetes tipo 2 participó en un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo diseñado para evaluar la eficacia de sitagliptina 100 mg una vez al día como terapia de adición al tratamiento con una dosis estable de insulina. Aproximadamente el 75% de los pacientes tomaban adicionalmente metformina. Los pacientes que tomaban insulina premezclada, de acción prolongada o intermedia (con o sin metformina) fueron aleatorizados a la adición de sitagliptina 100 mg o placebo. Los criterios de valoración glucémicos medidos incluyeron la HbA_{1c}, la glucosa en ayunas y GPP 2 horas.

La combinación de sitagliptina, metformina e insulina aportó mejoras significativas en la HbA_{1c}, la glucosa en ayunas y la GPP de 2 horas en comparación con el placebo (Tabla 4). En general la mejoría en la HbA_{1c} en comparación con el placebo fue consistente en

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

los distintos subgrupos definidos por el sexo, la edad, la raza, el IMC basal, el lapso de tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, la presencia de síndrome metabólico, o los índices estándares de resistencia a la insulina (HOMA-IR) o la secreción de insulina (HOMA-β). No hubo ningún cambio significativo respecto al valor basal en el peso corporal en ningún grupo.

Tabla 4: Parámetros glucémicos y peso corporal en la visita final (Estudio de 24 Semanas) para sitagliptina como terapia de combinación de adición con metformina y una dosis estable de insulina[†]

	Sitagliptina 100 mg + Insulina + Metformina	Placebo + Insulina + Metformina
HbA_{1c} (%)	N = 223	N = 229
Valor basal (promedio)	8,73	8,60
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado [‡])	- 0,66	- 0,13
Diferencia respecto a placebo (promedio ajustado ^{‡,§})	- 0,53	
Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c} <7%	32 (14,3)	12 (5,2)
Glucosa en ayunas (mmol/L)	N = 225	N = 229
Valor basal (promedio)	9,5	9,7
Cambio desde el valor basal (promedio ajustado [‡])	- 1,2	- 0,2
Diferencia respecto a placebo (promedio ajustado [‡])	- 1,0	
GPP de 2 horas (mmol/dL)	N = 182	N = 189
Valor basal (promedio)	15,4	15,4
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 2,1	0,1
Diferencia respecto a placebo (promedio ajustado [‡])	- 2,2	
Peso corporal (kg) ¶	N = 201	N = 200
Valor basal (promedio)	87,9	88,0
Cambio desde valor basal (promedio ajustado [‡])	- 0,1	0,0
Diferencia de placebo (promedio ajustado [‡])	- 0,1#	

[†] Población de intención a tratar (análisis de intención a tratar).

[‡] Media de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de la insulina en la visita 1 (premezclada vs. no pre-mezclada [acción intermedia o prolongada]), y el valor basal.

[§] El tratamiento con insulina no fue significativo en este estrato (p > 0.10).

|| p<0,001 en comparación con placebo.

¶ Población de todos los pacientes tratados (APaT), exclusión de los datos después de la terapia de rescate glucémico.

No estadísticamente significativo (p≥0,05) en comparación con placebo.

En otro estudio controlado con placebo de 24 semanas, aleatorio, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina de la sitagliptina como terapia de combinación, 660 pacientes con un control glucémico inadecuado que recibían insulina

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

glargina con o sin metformina (≥ 1500 mg por día) fueron aleatorizados para la adición de sitagliptina 100 mg (N = 330) o placebo (N = 330), administrada una vez al día durante la intensificación del tratamiento con insulina. Entre los pacientes que toman metformina, el valor basal de HbA_{1c} fue 8,70% y la dosis basal de insulina fue 37 UI/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función a los valores de glucosa en ayuda obtenidos por punción en el dedo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la HbA_{1c} y la GPA.

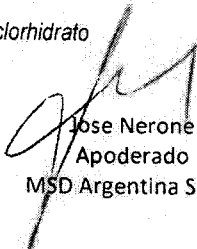
Entre los pacientes que toman metformina, en la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue menor en los pacientes tratados con sitagliptina (19 UI/día, N = 285) que en los pacientes tratados con placebo (24 UI/día, N = 283). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,007$). Con respecto a los criterios de valoración secundarios del estudio, se observó una reducción de la HbA_{1c} de -1,35% en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina, e insulina en comparación con -0,90% en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de -0,45% [IC del 95%: -0,62; -0,29]. La reducción de GPA en los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina fue -3,0 mmol/L en comparación con -2,4 mmol/L en los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina, una diferencia de -0,7 mmol/L [IC del 95%: -1,0; -0,3].

Estudio controlado de glipizida en combinación con metformina

El mantenimiento del efecto a largo plazo fue evaluado en un estudio de 52 semanas, doble ciego, controlado con glipizida en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina ≥ 1500 mg/día en monoterapia. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para la adición de sitagliptina 100 mg al día (N = 588) o glipizida (N = 584) durante 52 semanas. A los pacientes que recibieron glipizida se les administró una dosis inicial de 5 mg/día y luego el investigador realizó la graduación opcional de la dosis durante las siguientes 18 semanas para una GPA objetivo < 110 mg/dl, sin hipoglucemia significativa. Una dosis máxima de 20 mg/día permitió optimizar el control glucémico. Luego, la dosis de glipizida se mantuvo constante. La dosis media de glipizida después del periodo de graduación fue 10,3 mg.

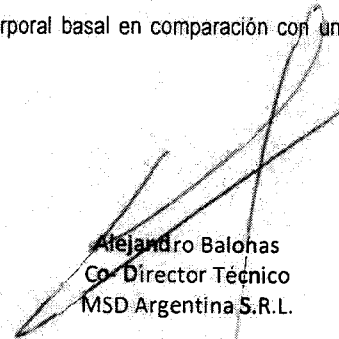
Ambos tratamientos resultaron en una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico desde el valor basal. Luego de 52 semanas, la reducción de la HbA_{1c} basal fue 0,67% para la sitagliptina 100 mg al día y 0,67% para la glipizida, confirmando eficacia comparable de los dos agentes. La reducción de GPA fue 0,56 mmol/L para la sitagliptina y 0,42 mmol/L para la glipizida. En un análisis post-hoc, los pacientes con un mayor valor inicial de HbA_{1c} ($\geq 9\%$) en ambos grupos tuvieron una mayor reducción de la HbA_{1c} basal (sitagliptina, -1,68%; glipizida, -1,76%). En este estudio, el cociente de proinsulina a insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de insulina, mejoró con la sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glipizida. La incidencia de la hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%), fue significativamente más bajo que en el grupo de glipizida (32,0%). Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción promedio significativa del peso corporal basal en comparación con un aumento significativo de peso en pacientes tratados con glipizida (-1,5 kg frente a +1,1 kg).

Metformina clorhidrato



José Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso del tratamiento con dieta sola mostró:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-año) versus dieta sola (43,3 eventos/1.000 pacientes-año), $p = 0,0023$, y versus grupos de monoterapia de sulfonilurea y con insulina combinados (40,1 eventos/1.000 pacientes-año), $p = 0,0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-año, dieta sola 12,7 eventos/1.000 pacientes-año. $p = 0,017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-año versus dieta sola 20,6 eventos/1.000 pacientes-año ($p = 0,011$), y versus grupos de monoterapia de sulfonilurea y con insulina combinados 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes -años ($p = 0,021$).
- Una reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 eventos/1.000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos/1.000 pacientes-año ($p = 0,01$).

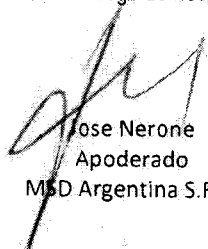
Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) fue un estudio aleatorizado incluyó 14671 pacientes en la población por intención a tratar con una $HbA_{1c} \geq 6,5$ a 8,0% con enfermedad cardiovascular establecida que recibieron sitagliptina (7332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFGe basal fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m²) o placebo (7339) añadidos al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA_{1c} y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con un TFGe < 30 mL/min/1,73 m². La población del estudio incluyó a 2004 pacientes de ≥ 75 años de edad y 3324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

Los pacientes en el grupo de sitagliptina recibieron un menor número de agentes antihiperglucemiantes que los pacientes en grupo placebo (razón de riesgo: 0,72; IC del 95%, 0,68 a 0,77; $p < 0,001$) y, los pacientes no tratados con insulina al inicio del estudio, fueron menos propensos a iniciar una terapia crónica con insulina (razón de riesgo, 0,70; IC del 95%, 0,63 a 0,79; $p < 0,001$).

El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la sitagliptina, añadida a la atención habitual, no aumentó el riesgo de eventos adversos cardiovasculares o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 5).


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

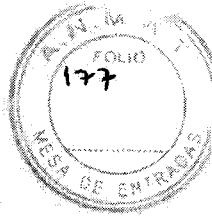


Tabla 5: Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

	Sitagliptina 100 mg		Placebo		Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC del 95%)	Valor de p†
	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*	N (%)	Tasa de incidencia por 100 pacientes - año*		
Análisis de la población por intención de tratar						
Número de pacientes	7,332		7,339			
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Resultado secundario						
Muerte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Todos los accidentes cerebrovasculares (mortales y no mortales)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalización por angina inestable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Muerte por cualquier causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalización por insuficiencia cardíaca ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como $100 \times (\text{número total de pacientes con } \geq 1 \text{ acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento})$.

† Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no-inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1,3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.

‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

FARMACOCINÉTICA

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

[Firma]
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial

[Firma]
Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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

En un estudio cruzado realizado con individuos sanos, el AUC y la C_{max} para sitagliptina y el AUC para metformina tras la administración de una única dosis de JANUMET XR 50mg/500 mg fueron similares a los observados tras la administración de una única dosis de JANUMET (sitagliptina/clorhidrato de metformina) 50mg/500 mg. Luego de la administración de una dosis de JANUMET XR 50mg/500 mg, el valor medio de C_{max} para metformina fue 30% inferior y el T_{max} medio fue 4 horas más tarde en comparación con los valores correspondientes tras la administración de una dosis de JANUMET 50mg/500 mg, lo cual es consistente con las características esperadas de liberación modificada de la metformina asociada a la formulación de JANUMET XR.

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

Los datos farmacocinéticos de las características de distribución, metabolismo y eliminación de la metformina y la sitagliptina fueron obtenidos a partir de estudios con la administración de los componentes individuales de metformina de liberación inmediata y sitagliptina, y son aplicables a JANUMET XR.

Absorción

JANUMET XR

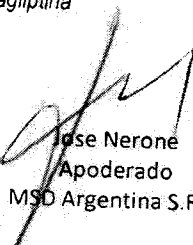
Tras la administración de los comprimidos de JANUMET XR con un desayuno rico en grasas, el AUC de sitagliptina no se vio alterado. La C_{max} disminuyó un 17% mientras que el T_{max} se mantuvo inalterado en comparación con la administración en ayunas. Con la metformina se observó un incremento en el AUC del 62%, la C_{max} disminuyó un 9% y el T_{max} medio se reportó 2 horas más tarde en comparación con la administración en ayunas.

Fosfato de sitagliptina

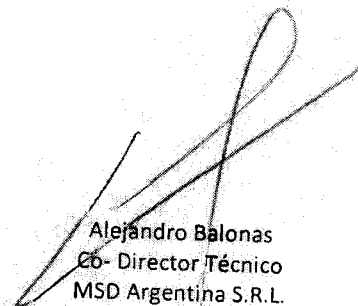
La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente 87%. La co-administración de fosfato de sitagliptina y una dieta rica en grasas no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la sitagliptina.

Distribución

Fosfato de sitagliptina

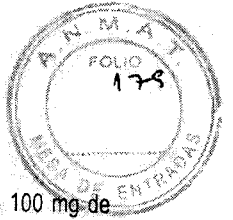

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

Metabolismo

Fosfato de sitagliptina

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

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

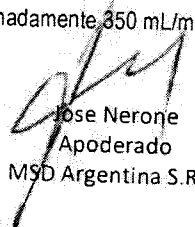
Clorhidrato de metformina

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

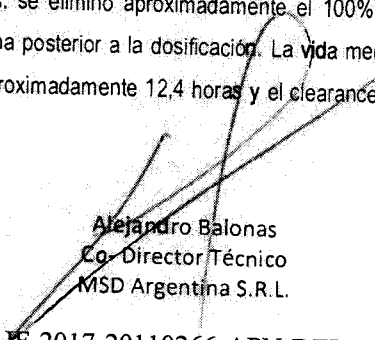
Eliminación

Fosfato de sitagliptina

Luego de la administración oral de una dosis de [¹⁴C] sitagliptina en sujetos sanos, se eliminó aproximadamente el 100% de la radioactividad administrada por materia fecal (13%) u orina (87%) dentro de la semana posterior a la dosificación. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) aparente luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas y el clearance renal fue de aproximadamente 350 mL/min.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

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 glucoproteína P, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el clearance renal de sitagliptina.

Clorhidrato de metformina

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

Insuficiencia renal

JANUMET XR

JANUMET XR no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal (Ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina fosfato

Se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC plasmático de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada, y un aumento de aproximadamente 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes con enfermedad renal terminal (ETR) en hemodiálisis, en comparación con pacientes controles sanos.

Clorhidrato de metformina

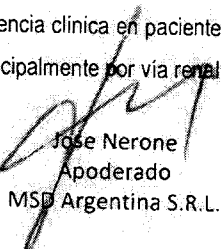
En los pacientes con una función renal disminuida (basado en la medición del clearance de creatinina), la vida media de la metformina en el plasma y la sangre y el clearance renal disminuyen proporcionalmente a la disminución del clearance de creatinina.

Insuficiencia hepática

Sitagliptina fosfato

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh de 7 a 9), la AUC promedio y C_{max} de sitagliptina se incrementó aproximadamente 21% y 13%, respectivamente, en comparación con los controles sanos tras la administración de una dosis única de sitagliptina fosfato 100 mg. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntaje de Child-Pugh > 9). Sin embargo, como la sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balbas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en ancianos

Sitagliptina fosfato

La edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos en Fase I y Fase II. Los pacientes ancianos (65 a 80 años) tuvieron concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19% superior a las obtenidas en pacientes más jóvenes.

Clorhidrato de metformina

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en pacientes ancianos sanos sugieren que disminuye el clearance plasmático total de metformina, aumenta la vida media y aumenta la C_{max} , en comparación con pacientes jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con la edad se explica principalmente por un cambio en la función renal.

El tratamiento con JANUMET XR no debe iniciarse en pacientes mayores de 80 años de edad a menos que la medición del clearance de creatinina haya demostrado que la función renal no está reducida (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Clorhidrato de metformina*).

Uso en niños y adolescentes

No se han efectuado estudios de seguridad y eficacia con JANUMET XR en niños y adolescentes.

Sexo

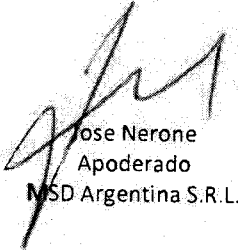
Sitagliptina fosfato

El sexo no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos en Fase I y Fase II.

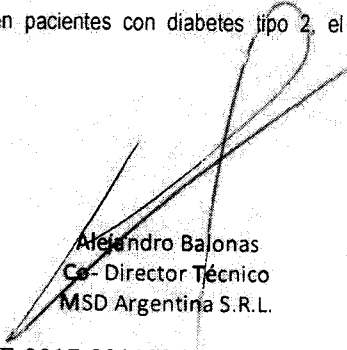
Clorhidrato de metformina

No hubo diferencias significativas en relación al sexo en los parámetros farmacocinéticos de metformina entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Del mismo modo, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante de la metformina fue comparable en hombres y en mujeres.

Raza

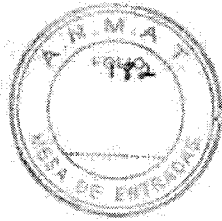

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Sitagliptina fosfato

La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en Fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos en Fase I y Fase II, incluidos pacientes blancos, hispanos, negros, asiáticos y de otros grupos étnicos.

Clorhidrato de metformina

No se han efectuado estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiante fue comparable en pacientes blancos (N = 249), negros (N = 51), e hispanos (N = 24).

Índice de Masa Corporal (IMC)

Sitagliptina fosfato

El índice de masa corporal (IMC) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en Fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos en Fase I y Fase II.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

General:

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

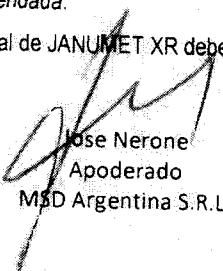
JANUMET XR debe ser administrado una vez al día con las comidas, preferentemente por la noche. La dosis deberá ser aumentada de manera gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina.

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

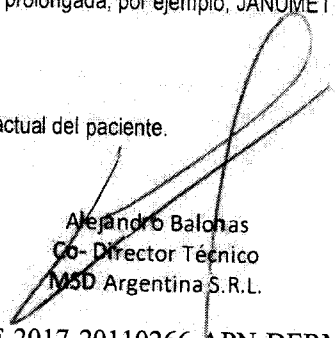
La administración de JANUMET XR con las comidas aumenta las concentraciones plasmáticas de metformina. Se han notificado casos de disolución incompleta de comprimidos de JANUMET XR que han sido eliminados en las heces. No se sabe si este material visto en las heces contiene principio activo. Por lo tanto, el control glucémico debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que informaron ver restos de comprimidos repetidamente en las heces. Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y supervisión adecuada debido a los cambios potenciales en el control glucémico. Lo mismo aplica cuando se cambia de comprimidos de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación prolongada, por ejemplo, JANUMET XR.

Dosis recomendada:

La dosis inicial de JANUMET XR debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



JANUMET XR debe ser administrado una vez al día con las comidas, preferentemente por la noche.

JANUMET XR está disponible en las siguientes concentraciones:

- Sitagliptina 50 mg/Metformina clorhidrato de liberación prolongada 500 mg
- Sitagliptina 50 mg/Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg
- Sitagliptina 100 mg/Metformina clorhidrato de liberación prolongada 1000 mg

Para los pacientes que utilizan sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 500 mg comprimidos de liberación prolongada o sitagliptina 50 mg/ metformina clorhidrato 1000 mg comprimido de liberación prolongada, se deben tomar dos comprimidos juntos una vez al día. Los comprimidos de liberación prolongada de sitagliptina 100 mg/metformina clorhidrato 1000 mg deben tomarse como un único comprimido una vez al día.

Para pacientes inadecuadamente controlados con metformina como monoterapia:

Para los pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola, la dosis inicial diaria total recomendada de JANUMET XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis previamente prescrita de metformina.

Para pacientes inadecuadamente controlados con sitagliptina como monoterapia:

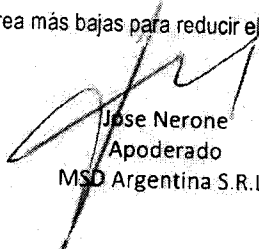
Para los pacientes inadecuadamente controlados con sitagliptina sola, la dosis inicial diaria total recomendada de JANUMET XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato. La dosis de metformina puede ser graduada según sea necesario para alcanzar el control glucémico. Se debe considerar un aumento de dosis gradual, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Los pacientes que toman dosis de sitagliptina en monoterapia ajustadas para insuficiencia renal no deben ser cambiados a JANUMET XR (Ver CONTRAINDICACIONES).

Para pacientes que cambian desde la co-administración de sitagliptina y metformina:

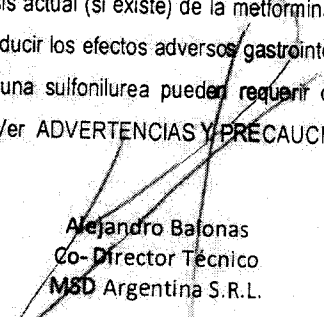
Para pacientes que cambian desde la co-administración de sitagliptina y metformina, JANUMET XR debe ser iniciado con la dosis de sitagliptina y metformina que estaba tomando el paciente.

Para pacientes inadecuadamente controlados con la terapia de combinación con cualquiera de los dos de los siguientes tres agentes antihiper glucemiantes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea:

La dosis inicial habitual de JANUMET XR debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina. En la determinación de la dosis inicial de metformina, se debe considerar el nivel de control de la glucemia y la dosis actual (si existe) de la metformina que ya estaba tomando el paciente. Se debe considerar aumentar la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Los pacientes que inician o están actualmente tomando una sulfonilurea pueden requerir dosis de sulfonilurea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilurea (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

Para pacientes inadecuadamente controlados con la terapia de combinación con cualquiera de los dos de los siguientes tres agentes antihiper glucemiantes: metformina, sitagliptina o insulina:

La dosis inicial habitual de JANUMET XR debe proporcionar 100 mg de dosis diaria total de sitagliptina. En la determinación de la dosis inicial de metformina, se debe considerar el nivel de control de la glucemia y la dosis actual (si existe) de la metformina que ya estaba tomando el paciente. Se debe considerar aumentar la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Los pacientes que inician o están actualmente en terapia con insulina pueden requerir dosis de insulina más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de JANUMET XR en niños y pacientes adolescentes.

Uso en pacientes de Edad Avanzada

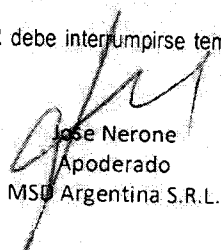
Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal, JANUMET XR debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de acidosis láctica asociada a la metformina, particularmente en los ancianos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Metformina clorhidrato*, Acidosis láctica).

CONTRAINDICACIONES

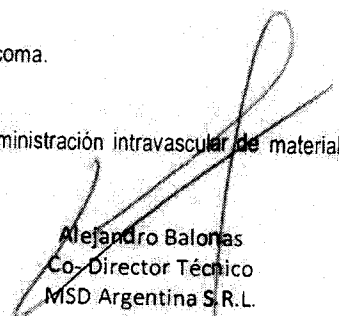
JANUMET XR está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad o insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 mL/min);
2. Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal como compromiso cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio), sepsis, deshidratación, etc.
3. Hipersensibilidad conocida a la sitagliptina fosfato, metformina clorhidrato o a cualquiera de los excipientes (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Sitagliptina fosfato*, Reacciones de hipersensibilidad y REACCIONES ADVERSAS, *Experiencia post comercialización*).
4. Cetoacidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

JANUMET XR debe interrumpirse temporalmente en pacientes que están recibiendo administración intravascular de materiales de

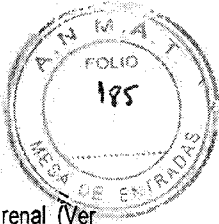

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



contraste yodados, debido a que el uso de estos productos puede resultar en una alteración aguda de la función renal (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: *Metformina clorhidrato*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

JANUMET XR

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

Pancreatitis

Hubo reportes de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, JANUMET XR y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse.

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 XR. En pacientes de edad avanzada, JANUMET XR se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerontes, particularmente en aquellos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular.

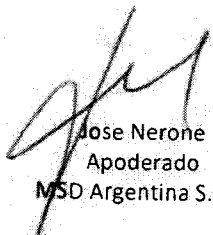
Antes de comenzar el tratamiento con JANUMET XR y, de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar JANUMET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

Uso en combinación con medicamentos que causan hipoglucemia

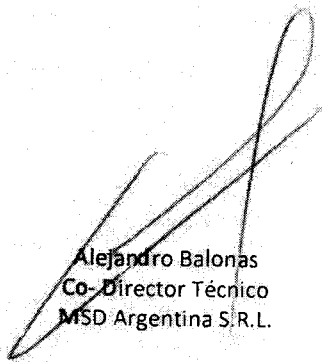
Se sabe que los medicamentos antidiabéticos del tipo de la sulfonilurea o la insulina pueden causar hipoglucemia. Por lo tanto, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada cuando se toman estos medicamentos en combinación con JANUMET XR.

Sitagliptina fosfato

Uso en combinación con medicamentos que causan hipoglucemia

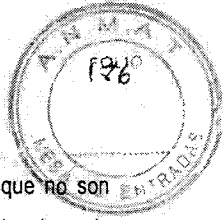

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con agentes que no son conocidos por causar hipoglucemia (por ejemplo, metformina y agonistas PPAR γ (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET XR. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. 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. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con precisión la frecuencia. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUMET XR (Ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS, *Experiencia Post-comercialización*).

Penfigoide Ampolloso:

Han sido reportados casos post-comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos reportados, los pacientes típicamente se recuperaron bajo tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y después de la interrupción del inhibidor de DPP-4. Diga a los pacientes que se pongan en contacto con su médico al desarrollar ampollas o erosiones de la piel durante el tratamiento con JANUMET XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender JANUMET XR y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica:

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 XR (sitagliptina/ metformina clorhidrato de liberación prolongada). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/L), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con un anion gap incrementado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 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 paciente-años, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1.000 paciente-años). En más de 20.000 paciente-años 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

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

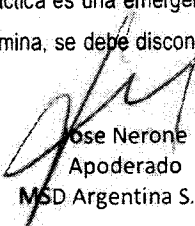
enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/ quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieran manejo farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia 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 si su clearance de creatinina no se conoce o no es normal, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciban metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporariamente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico.

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

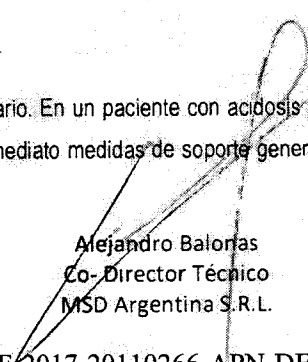
La presentación de niveles de lactato en plasma venoso en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciban metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, u 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

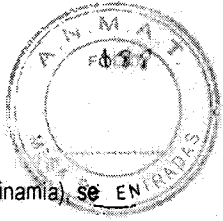

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (Ver CONTRAINDICACIONES).

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.

Hipoglucemia:

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

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

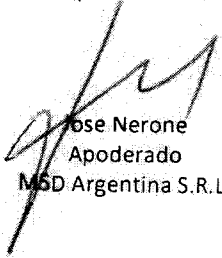
Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, o resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: *Clorhidrato de metformina*),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

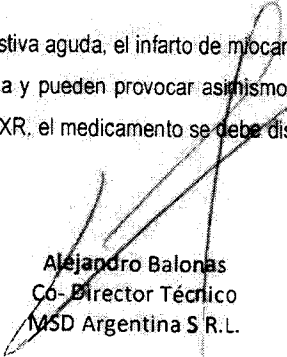
Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de yodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (Ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos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

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 XR, el medicamento se debe discontinuar de inmediato.

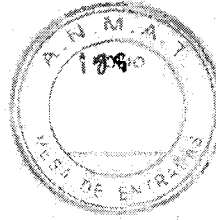

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Procedimientos quirúrgicos:

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

Consumo de alcohol:

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

Función hepática deteriorada:

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

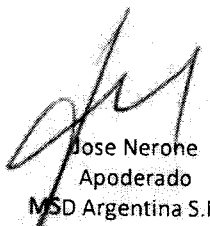
Niveles de vitamina B₁₂:

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

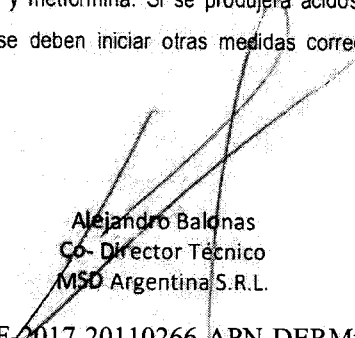
Ciertos individuos (aquéllos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B₁₂ en suero a intervalos de dos a 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 XR que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, JANUMET XR debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

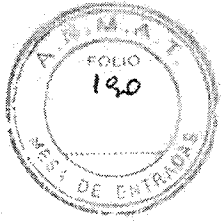

Jose Nerohé
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Pérdida de control del nivel de glucemia:

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

Uso en niños y adolescentes

No se estableció ni la seguridad ni la efectividad de JANUMET XR ni de uno de sus componentes, sitagliptina, en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en personas de edad avanzada

JANUMET XR

Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal JANUMET XR debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta la edad. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de acidosis láctica asociada a la metformina, particularmente en los ancianos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Clorhidrato de metformina*, Acidosis láctica).

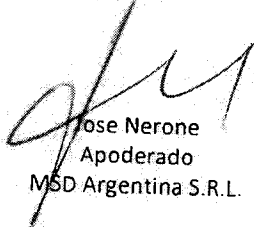
Sitagliptina fosfato

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

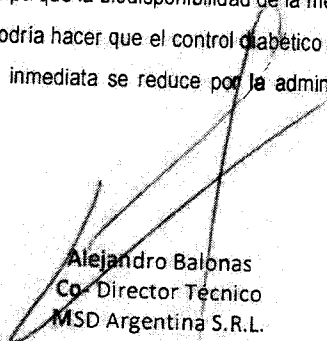
Clorhidrato de metformina

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 afeados 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).

En general, JANUMET XR debe tomarse junto con la cena. Las reacciones adversas gastrointestinales de la metformina pueden reducirse parcialmente por administración junto con los alimentos. Adicionalmente se anticipa que la biodisponibilidad de la metformina de liberación prolongada se reduce cuando se administra con el estómago vacío. Esto podría hacer que el control diabético sea más difícil. Se tiene que considerar que la biodisponibilidad de la metformina de liberación inmediata se reduce por la administración concomitante de alimentos - en contraste con la metformina de liberación prolongada.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Sitagliptina y metformina

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

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

Sitagliptina fosfato

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 CYP3A4, 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 que induzca a CYP3A4.

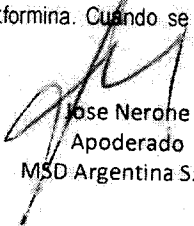
Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2.

Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciban digoxina deben ser controlados debidamente. El AUC 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 sitagliptina 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 AUC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinámica 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 AUC 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 AUC de furosemida resultaron 31% y 12% menores,

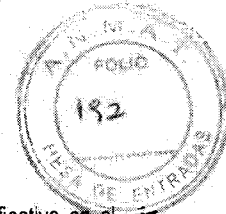

Jose Nerohe
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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 AUC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina.

Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal teóricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre entera máximas de metformina, y un aumento de 40% en el AUC plasmática y de sangre entera 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 XR y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal.

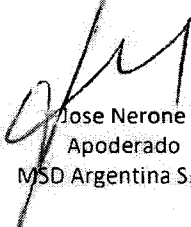
Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos,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

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

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

EMBARAZO/LACTANCIA

EMBARAZO


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Bajonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

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

LACTANCIA

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No hay estudios sobre los efectos de JANUMET XR sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Sin embargo, no se espera que JANUMET XR afecte a la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

En los ensayos clinicos controlados con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la combinación de sitagliptina y metformina de liberación prolongada fue generalmente bien tolerada. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la de los pacientes que recibieron la combinación de placebo y metformina.

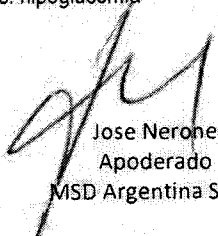
Las frecuencias se definen como: frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$; infrecuente $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; muy raras $< 1/10000$.

Terapia de combinación de sitagliptina y metformina

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, los pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio recibieron sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día. Las reacciones adversas relacionadas con las drogas reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron terapia de combinación (y mayor que en los pacientes que recibieron placebo) se muestran a continuación:


Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hipoglucemia



Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

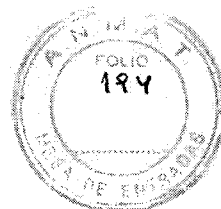
 Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, dispepsia, flatulencia, vómitos

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina añadida a la terapia con metformina, 464 pacientes tratados con metformina fueron tratados con sitagliptina 100 mg una vez al día y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. La reacción adversa relacionada con la droga reportada que se produjo con una incidencia de $\geq 1\%$ y superior al placebo en los pacientes que recibieron sitagliptina y metformina es la siguiente:

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Reacciones adversas gastrointestinales e hipoglucemia

En los estudios controlados con placebo de la terapia de combinación con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglucemia (independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en los pacientes tratados con metformina y placebo. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en los pacientes tratados con metformina sola. Ver la Tabla 6.

Tabla 6
Reacciones adversas gastrointestinales pre-especificadas e hipoglucemia (independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes tratados con la terapia combinada

	Número de pacientes (%)					
	Estudio de sitagliptina y metformina en pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio				Estudio de sitagliptina adicionado a una terapia de combinación con metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. ††	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. ††	Placebo y Metformina ≥ 1500 mg diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥ 1500 mg diaria
N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N = 237	N = 464	
Hipoglucemia	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,8)	6 (1,6)	5 (2,1)	6 (1,3)
Diarrea	7 (4,0)	5 (2,8)	28 (7,7)	28 (7,5)	6 (2,5)	11 (2,4)
Náuseas	2 (1,1)	2 (1,1)	20 (5,5)	18 (4,8)	2 (0,8)	6 (1,3)
Vómitos	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)	8 (2,1)	2 (0,8)	5 (1,1)
Dolor abdominal†	4 (2,3)	6 (3,4)	14 (3,8)	11 (3,0)	9 (3,8)	10 (2,2)

† En el análisis de dolor abdominal del estudio de pacientes inadecuadamente controlados solamente con dieta y ejercicio se incluyó a los pacientes con malestar abdominal.

†† Datos agrupados de los pacientes que recibieron las dosis más bajas y más altas de metformina.

[Signature]
Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



[Signature]
Alejandro Balonas
Co- Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

En todos los estudios se consideraron todas las reacciones adversas de hipoglucemia, incluidos las no documentadas por la medición de la glucosa.

Sitagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina 100 mg por día añadido al tratamiento combinado de glimepirida ≥ 4 mg al día y metformina ≥ 1500 mg al día, las reacciones adversas relacionadas con la droga notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N = 116) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo (N = 113) se muestran a continuación:

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: hipoglucemia

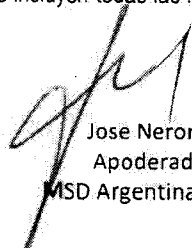
Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

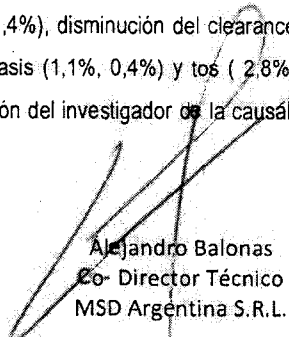
No hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluido el intervalo QTc) con el tratamiento de sitagliptina más metformina.

Sitagliptina en combinación con metformina e insulina

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sitagliptina 100 mg añadida al tratamiento combinado con metformina ≥ 1500 mg al día e insulina de dosis estable, la única reacción adversa notificada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N = 229) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo (N = 233) fue hipoglucemia (sitagliptina, 15,3%; placebo, 8,2%). Estas frecuencias incluyen todas las reacciones adversas independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad. Especialmente para las tasas de hipoglucemia se debe considerar que todos los pacientes que recibieron sitagliptina o placebo fueron también tratados con insulina y parcialmente con metformina. En otro estudio de 24 semanas de pacientes que reciben sitagliptina como tratamiento adicional mientras se someten a la intensificación de la insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas notificadas en $\geq 1\%$ en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina (N = 285) y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo y metformina (N = 283) fueron: estreñimiento (sitagliptina y metformina, 1,4%; placebo y metformina, 1,1%), diarrea (4,9%, 2,5%), vómitos (3,2%, 1,1%), edema periférico (2,1%, 1,4%), pirexia (1,1%, 0,4%), bronquitis (1,4%, 1,1%), celulitis (1,4%, 1,1%), faringitis (1,8%, 1,1%), infección del tracto respiratorio superior (4,2%, 1,4%), disminución del clearance de creatinina (1,1%, 0,0%), dolor musculoesquelético (1,4%, 1,1%), mialgias (1,1%, 0,7%), nefrolitiasis (1,1%, 0,4%) y tos (2,8%, 1,8%). Estas frecuencias incluyen todas las reacciones adversas independientemente de la evaluación del investigador de la causalidad. Además,


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



la incidencia de hipoglucemia fue 24,9% para los pacientes tratados con sitagliptina, metformina e insulina y 37,8% para los pacientes tratados con placebo, metformina e insulina.

Reacciones adversas establecidas con sitagliptina

No hubo reacciones adversas relacionadas con la droga que ocurrieran con la incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina.

Reacciones adversas establecidas con metformina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica

Muy raros: Reducción de los niveles de vitamina B12

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raros: Acidosis láctica (incidencia de 3 casos/100.000 pacientes por año, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Gusto metálico (3%)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: trastornos gastrointestinales como vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, falta de apetito. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente.

Trastornos hepatobiliares

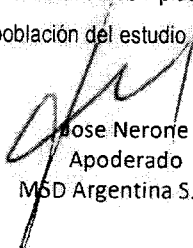
Casos individuales: pruebas anormales de función hepática, por ejemplo aumento de las transaminasas y hepatitis (reversible después de la interrupción de la terapia)

Piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

Estudio de seguridad cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73 m²), y 7339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos fueron añadidos a la atención habitual. La población del estudio incluyó un total de 2004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1034 tratados

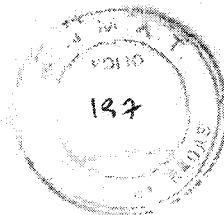

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



con placebo). La incidencia global de reacciones adversas graves en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% en los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% en los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% en los pacientes tratados con sitagliptina y 1,5% en los pacientes tratados con placebo). En general el perfil de reacciones adversas en pacientes ≥ 75 años de edad fue similar al de la población general.

Entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave, fue de 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave, fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de pancreatitis, confirmada por un comité de adjudicación, fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de tumores malignos, confirmada por un comité de evaluación, fue de 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

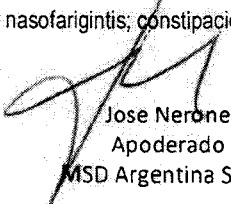
Pancreatitis

En un análisis combinado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyó datos de 10246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N = 5429) o en el correspondiente control (activo o placebo) (N = 4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue de 0,1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año de sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para el control). (Ver también *Estudio de seguridad cardiovascular TECOS*; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Pancreatitis*).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso postcomercialización de JANUMET XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET XR. Estas reacciones se han reportado cuando JANUMET XR o sitagliptina se han utilizado solos y/o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que dichas reacciones son reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea, condiciones exfoliativas de piel como el síndrome de Stevens-Johnson (Ver CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Sitagliptina fosfato*, Reacciones de hipersensibilidad); pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES); empeoramiento de la función renal incluyendo falla renal aguda (que a veces requiere diálisis); penfigoide ampoloso (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Penfigoide Ampoloso*); infecciones del tracto respiratorio superior; nasofarigintis; constipación; vómitos; cefalea; artralgia; mialgia; dolor en extremidades; dolor de espalda; prurito.

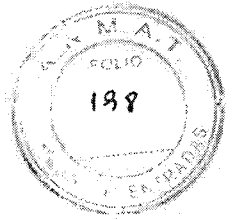

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Pruebas de laboratorio

Sitagliptina fosfato

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

En los estudios clínicos, se observó un pequeño incremento en el recuento de glóbulos blancos (RGB) debido a un aumento en el recuento de neutrófilos (aproximadamente 200 células/ μ l de diferencia en el RGB vs. Placebo; promedio basal RGB aproximadamente 6600 células/ μ l). Esta observación se observó en la mayoría de los estudios pero no en todos. Dicho cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante.

Clorhidrato de metformina

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

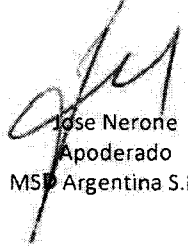
DATOS PRECLINICOS

Sitagliptina y metformina

Se han realizado estudios toxicocinéticos y de toxicidad oral preclínicos en perros con sitagliptina y metformina administrados conjuntamente.

En un estudio de toxicidad oral de dieciséis semanas, se administraron a perros hembras 20 mg/kg/día de metformina, solo o en combinación con 2, 10, o 50 mg/kg/día de sitagliptina. Se observaron ataxia transitoria y/o temblores en el grupo de tratamiento de combinación a dosis alta. Estos signos se consideraron como un efecto de la sitagliptina, ya que fueron vistos en estudios previos en perros con sitagliptina sola dosis de 50 mg/kg/día. En este estudio el nivel sin efecto de cambios relacionados con el tratamiento fue de 10 mg/kg/día de sitagliptina más 20mg/kg/día de metformina, que proporcionó una exposición sistémica a sitagliptina aproximadamente 6 veces mayor que en los pacientes tratados con 100 mg/día de sitagliptina y una exposición sistémica a metformina aproximadamente 2,5 veces mayor que en los pacientes tratados con 2000 mg/día de metformina.

No se han realizado estudios en animales con productos combinados en JANUMET XR para evaluar la carcinogénesis, la mutagénesis, el deterioro de la fertilidad o los efectos sobre la reproducción. Los siguientes datos son resultados de los estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

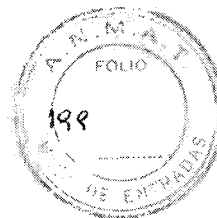

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Sitagliptina

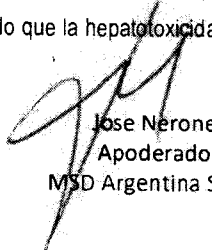
En estudios no clínicos en ratas se observaron efectos sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores al nivel de exposición máximo en humanos, lo que indica poca relevancia para el uso humano. No se ha demostrado que la sitagliptina sea genotóxica o mutagénica en estudios preclínicos de seguridad.

En una serie de estudios de toxicidad con dosis repetidas en perros, las dosis de 2, 10 y 50 mg/kg/día fueron testadas durante un máximo de 53 semanas. No se encontraron efectos después de 53 semanas de tratamiento con una dosis de 10 mg/kg/día, o aproximadamente 6 veces el nivel de exposición humana a la dosis humana recomendada en adultos de 100 mg/día. En perros tratados con 50 mg/kg/día de sitagliptina (aproximadamente 26 veces la dosis humana), se observaron signos físicos transitorios relacionados con el tratamiento, como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos blancos espumosos, ataxia, temblores, disminución de la actividad, y/o postura encorvada. Además, en los estudios de toxicidad de 14 y 27 semanas se observó histológicamente una degeneración muy leve a leve del músculo esquelético a la dosis de 50 mg/kg/día. Sin embargo, en el estudio de toxicidad de 53 semanas no se encontró degeneración del músculo esquelético, lo que indica la falta de reproducibilidad o la progresión de este cambio con el aumento de la duración del tratamiento.

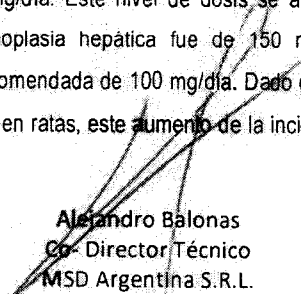
El NOEL en el estudio de 53 semanas fue determinado a una exposición sistémica (10 mg/kg/día) 5 veces mayor que en el estudio de 27 semanas (2 mg/kg/día). Se llevaron a cabo estudios de toxicidad oral adicionales de 3 meses en los monos rhesus y cynomologus. El estudio de 3 meses en el rhesus se realizó para evaluar el potencial de la sitagliptina a causar lesiones en la piel o toxicidad renal, con evaluaciones limitadas a la piel y el riñón. A los monos se les administró hasta 100 mg/kg/día de sitagliptina (28 veces la exposición sistémica luego de una dosis clínica de 100 mg/día). No hubo hallazgos antemortem o postmortem relacionados con el tratamiento.

En los 3 meses estudio de toxicidad oral en monos cynomologus, se llevaron a cabo evaluaciones completas de rutina. A los animales se les administraron dosis de hasta 100 mg/kg/día de sitagliptina (27 veces la exposición sistémica luego de una dosis clínica de 100 mg/día). No hubo hallazgos antemortem o postmortem relacionados con el tratamiento.

La sitagliptina no fue carcinogénica en ratones cuando se administró por vía oral durante 2 años a una dosis máxima tolerada de 500 mg/kg/día. Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra a las que se administraron dosis orales de sitagliptina de 50, 150 y 500 mg/kg/día. Hubo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos en los machos a dosis alta y carcinomas hepáticos en las hembras a dosis altas. Esta dosis en ratas se traduce en aproximadamente 58 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada en adultos de 100 mg/día. Este nivel de dosis se asoció con hepatotoxicidad en ratas. El nivel sin efecto observado para la inducción de la neoplasia hepática fue de 150 mg/kg/día, aproximadamente 19 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada de 100 mg/día. Dado que se ha demostrado que la hepatotoxicidad se correlaciona con la inducción de neoplasia hepática en ratas, este aumento de la incidencia de

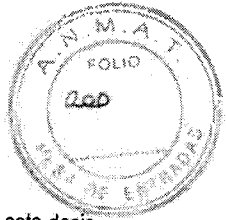

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



tumores hepáticos en ratas fue probablemente secundario a la toxicidad hepática crónica producida por la administración de esta dosis alta. La importancia clínica de estos hallazgos para los seres humanos es desconocida.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras que recibieron sitagliptina por vía oral en dosis de hasta 1.000 mg/kg al día (hasta aproximadamente 100 veces la exposición humana basada en la dosis humana diaria recomendada en adultos de 100 mg/día) antes y durante el apareamiento.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una incidencia ligeramente aumentada relacionada con el tratamiento de malformaciones de las costillas fetales (costillas ausentes, hipoplásicas y onduladas) en las crías de ratas expuestas a dosis orales de 1000 mg/kg/día. El nivel sin efecto observado para los efectos sobre el desarrollo fue de 250 mg/kg/día (32 veces el nivel de exposición humana basada en la dosis humana recomendada de 100 mg/día). La sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes. No se realizaron estudios con sitagliptina, metformina y sulfonilurea.

Clorhidrato de metformina

Los datos preclínicos sobre metformina no revelan riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

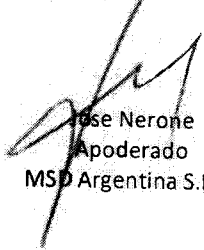
SOBREDOSIFICACIÓN

Sitagliptina fosfato

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 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 600 mg por día durante periodos de hasta 10 días y 400 mg por día durante periodos de hasta 28 días.

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

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

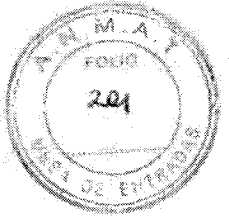

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Clorhidrato de metformina

Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica (Ver ADVERTENCIAS Y 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.

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, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Mantener el envase cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

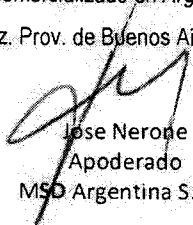
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.225

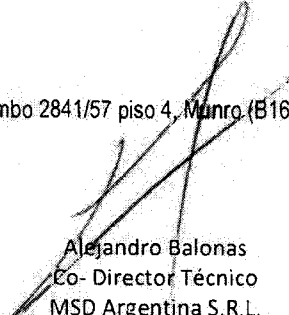
Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Estados Unidos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

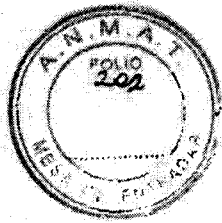

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

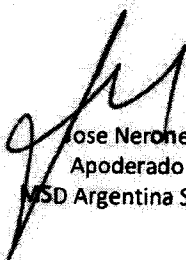
PROYECTO DE PROSPECTO



Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT:

0431A-ARG-2016-013455 – Suiza 20170412


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20110266-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 9839-17-2 Certif 54225

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.13 16:10:08 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.13 16:10:08 -03'00'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

JANUMET XR®

Sitagliptina / Metformina clorhidrato

50/500 mg – 50/1000 mg – 100/1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento. Recuerde que su médico le ha recetado JANUMET XR solamente para usted. Nunca se lo dé a nadie más. Aunque tengan los mismos síntomas que usted, este producto puede perjudicarles. Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

¿Qué es JANUMET XR y para qué se usa?

JANUMET XR es un comprimido de combinación de sitagliptina y metformina clorhidrato, que disminuyen los niveles de azúcar en sangre. La sitagliptina, pertenece a una clase de drogas denominadas inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4) y la metformina, pertenece a una clase de drogas denominadas biguanidas, actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 también es conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI.

Su médico le ha prescrito JANUMET XR para ayudar a disminuir su nivel de azúcar en la sangre, que es muy alta debido a su diabetes tipo 2 y no puede ser controlada con dieta y el ejercicio solamente.

JANUMET XR ayuda a mejorar los niveles de insulina tras la ingesta de comida y disminuye la cantidad de azúcar producida por el cuerpo. JANUMET XR ayuda a su cuerpo a responder mejor a la insulina que produce naturalmente.

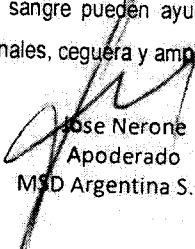
JANUMET XR puede tomarse solamente con prescripción médica.

¿Qué más debo saber?

¿Qué es la diabetes mellitus tipo 2?

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

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial

Alejandro Balonas
Co- Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

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

¿Cuándo no debo usar JANUMET XR?

No tome JANUMET XR si usted es alérgico al principio activo o a los excipientes, tiene diabetes tipo 1, tiene una condición llamada acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre u orina) o si tiene problemas renales. Adicionalmente no tome JANUMET XR si tiene alguna condición que puede llevar a problemas renales como ciertas enfermedades cardíacas, ciertos tipos de infecciones serias, deshidratación (pérdida grande de fluidos corporales), o va a hacerse una radiografía para la que deben inyectarle un colorante o un contraste. Consulte con su médico acerca de cuándo parar y cuándo empezar de nuevo.

¿Cuándo tengo que tener cuidado al usar JANUMET XR?

Debe contarle a su médico si usted:

- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (cuando el corazón no bombea la sangre adecuadamente).
- Tiene más de 80 años. Los pacientes mayores de 80 años no deben tomar JANUMET XR a menos que se haya verificado su función renal y ésta se encuentre normal.
- Bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando).
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Se encuentra en periodo de lactancia.
- Tiene una condición que puede producir deshidratación (pérdida grande de líquidos corporales), como náuseas con vómitos intensos, diarrea, fiebre o si bebe mucho menos líquido de lo normal.
- Tiene previsto someterse a una cirugía.

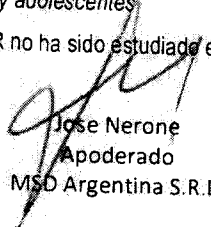
Durante la administración de JANUMET XR

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

Han sido comunicados casos de una reacción cutánea llamada penfigoide ampolloso que puede requerir tratamiento en un hospital en pacientes que recibieron JANUMET XR. Visite a su médico si desarrolla ampollas o la ruptura de su piel (erosión). Su médico puede decidir que debe dejar de tomar JANUMET XR.

Uso en niños y adolescentes

JANUMET XR no ha sido estudiado en niños menores de 18 años de edad y no debe ser tomado por ellos.

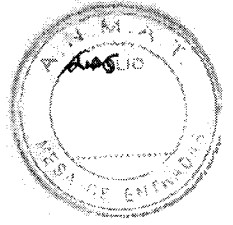

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Uso en pacientes de edad avanzada

JANUMET XR debe emplearse en pacientes de edad avanzada solo bajo supervisión médica.

Informe a su médico o farmacéutico si usted

- Está sufriendo alguna otra enfermedad.
- Tiene alergias o
- Está tomando algún otro medicamento (incluidos aquellos comprados sin prescripción médica)

¿Puedo tomar JANUMET XR durante el embarazo o la lactancia?

Si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar JANUMET XR. No se recomienda el uso de JANUMET XR durante el embarazo.

Se desconoce si JANUMET XR pasa a la leche materna humana. No debe tomar JANUMET XR si ya se encuentra en periodo de lactancia o tiene intención de iniciar el periodo de lactancia. Consulte a su médico.

¿Cómo debo tomar JANUMET XR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de JANUMET XR indicadas por su médico. Su médico le indicará cuántos comprimidos deberá tomar de JANUMET XR.

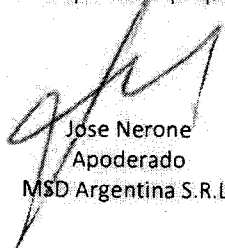
Puede que su médico tenga que aumentar la dosis para controlar los niveles de azúcar en la sangre.

Su médico puede prescribirle JANUMET XR junto con una sulfonilurea, una glitazona o insulina (otras medicinas empleadas para disminuir los niveles sanguíneos de azúcar).

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

Es posible que vea algo que se parece al comprimido de JANUMET XR en las heces (deposiciones). Si ve comprimidos en las heces varias veces, hable con su médico. No deje de tomar JANUMET XR sin consultar a su médico.

Tome JANUMET XR por el tiempo que su médico le prescriba para que pueda seguir ayudando a controlar el azúcar en sangre.

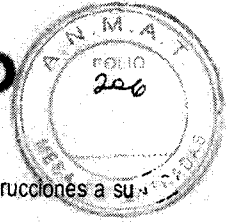

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Puede ser necesario que deje de tomar su medicación JANUMET XR durante un período de tiempo corto. Pida instrucciones a su médico si:

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

La dieta y el ejercicio pueden ayudar a su cuerpo a utilizar mejor el azúcar. Es importante permanecer con la dieta, el ejercicio y programa de pérdida de peso recomendado por su médico mientras reciba JANUMET XR.

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

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, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777.

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

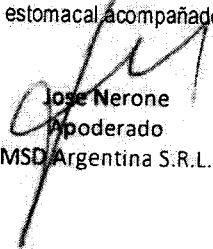
No cambie la dosis de JANUMET XR prescrita por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si siente que el medicamento es ineficaz o demasiado fuerte.

¿Qué efectos adversos puede tener JANUMET XR?

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

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

- Debilidad y cansancio.
- Dolor muscular inusual (anormal).
- Dificultad para respirar.
- Dolor estomacal acompañado por náuseas y vómitos o diarrea.

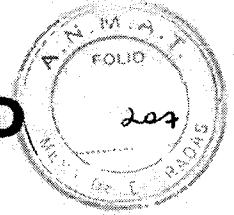

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



- Frio sobre todo en brazos y piernas.
- Mareos o aturdimiento.
- Latido cardíaco lento e irregular.
- Su condición médica cambia repentinamente.

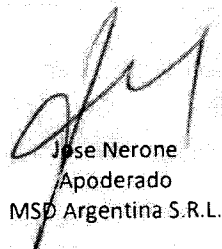
Usted presenta una alta probabilidad de padecer acidosis láctica si:

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

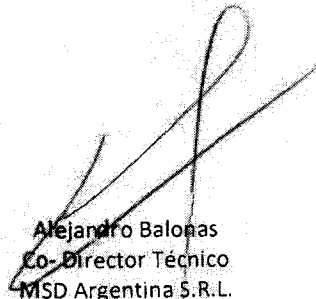
Otros efectos adversos comunes en los pacientes que toman JANUMET XR incluyen dolor de cabeza, nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia), y síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, dispepsia, flatulencia, vómitos, sabor metálico, dolor de estómago, pérdida de apetito. En la mayoría de los casos estos efectos adversos se producen al iniciar el tratamiento y desaparecen sin interrupción del tratamiento. Si está en tratamiento durante un tiempo más prolongado con metformina, su médico le hará pruebas de sangre regularmente porque puede producirse una reducción de la vitamina B₁₂. En casos raros pueden disminuir los glóbulos blancos y plaquetas.

Pueden producirse infección del tracto respiratorio superior y dolor de cabeza, además de congestión o secreción nasal y dolor de garganta. Tomar JANUMET XR con las comidas puede ayudar a reducir los efectos secundarios estomacales. Sin embargo, si usted presenta problemas estomacales inusuales y/o inesperados, hable con su médico. Los problemas estomacales que se inician más tarde durante el tratamiento pueden ser un signo de algo más serio.

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

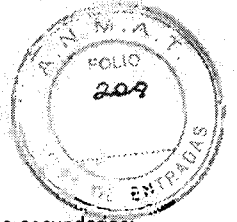

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

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

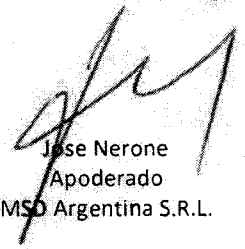
Otros efectos secundarios no listados arriba también pueden ocurrir en algunos pacientes.

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

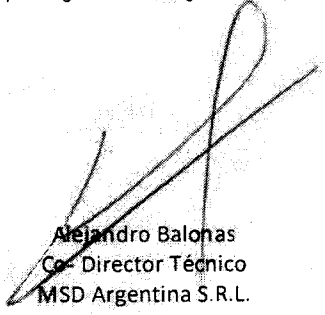
¿Qué contiene JANUMET XR?

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

Además, JANUMET XR contiene los siguientes componentes inactivos:

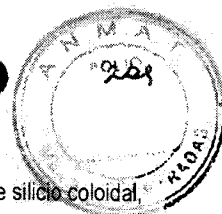

Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

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

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

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

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar JANUMET XR?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Mantener el envase cerrado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

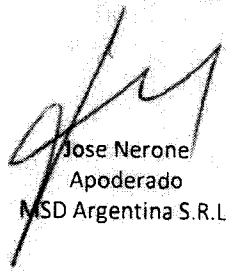
"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.225

Fabricado por: **MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC**, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),

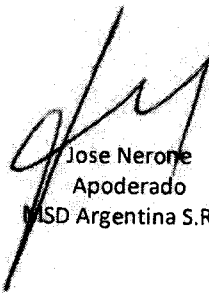
Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

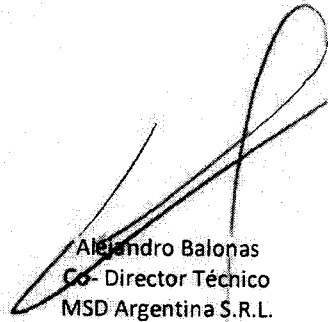
¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez:

0431A-ARG-2016-013832 – Suiza 20170412


Jose Nerone
Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co- Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20110768-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Septiembre de 2017

Referencia: inf paciente 9839-17-2 Certif 54225

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.13 16:16:12 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.13 16:16:13 -03'00'