



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

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

DISPOSICIÓN N° **5649**

BUENOS AIRES, **27 SEP 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011541-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO INC representado en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada JANUVIA / SITAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, 25 mg - 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 53.764.

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.

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.



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

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

DISPOSICIÓN N° 5649

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JANUVIA / SITAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, 25 mg - 50 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 53.764 y Disposición N° 2257/07, propiedad de la firma MERCK & CO INC representado en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 34 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2257/07 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 44, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

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

DISPOSICIÓN Nº 5649

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.764 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011541-12-3

DISPOSICION Nº

mb

5649

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5649**.... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.764 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK & CO INC representado en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JANUVIA / SITAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: comprimidos recubiertos, 25 mg - 50 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2257/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009864-06-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1779/11.-	Prospectos de fs. 34 a 66, corresponde desglosar de fs. 34 a 44.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MAQUIEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK & CO INC representado en la Argentina por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Titular del Certificado de Autorización N°53764 Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**2.7. SEP 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-011541-12-3

DISPOSICIÓN N°

mb

5649


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

9



PROYECTO DE PROSPECTO

JANUVIA®

(SITAGLIPTINA, MSD)

25 mg – 50 mg – 100 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

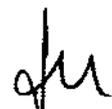
FÓRMULA:

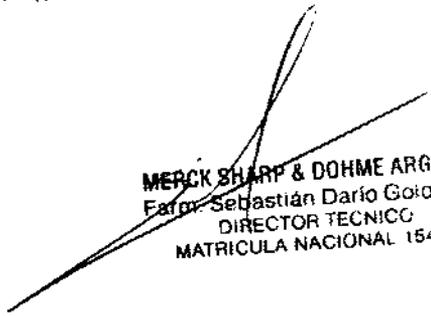
Cada comprimido recubierto de JANUVIA® contiene:

	25 mg	50 mg	100 mg
Sitagliptina (como fosfato monohidratado)	25 mg	50 mg	100 mg
Celulosa Microcristalina	30,94 mg	61,88 mg	123,8 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	30,94 mg	61,88 mg	123,8 mg
Croscarmellosa sódica	2,00 mg	4,00 mg	8,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg	2,00 mg	4,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	3,00 mg	6,00 mg	12,00 mg
Alcohol Polivinílico	1,60 mg	3,20 mg	6,40 mg
Dióxido de Titanio	0,966 mg	1,931 mg	3,45 mg
Polietilenglicol 3350	0,808 mg	1,616 mg	3,232 mg
Talco	0,595 mg	1,184 mg	2,368 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,023 mg	0,061 mg	0,491 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,008 mg	0,007 mg	0,059 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01. – Droga utilizada en el tratamiento de diabetes- reductor del nivel de glucemia - inhibidor de DPP-4.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG INC
Estim. Sebastián Darío Goidentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



INDICACIONES:

Monoterapia

JANUVIA está indicado como adyudante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Combinación con metformina.

JANUVIA también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinación con sulfonilurea

JANUVIA también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinación con un agonista PPARy

JANUVIA también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con agonista PPARy (por ejemplo, las tiazolidinedionas) cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinación con metformina y sulfonilurea

JANUVIA también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la terapia dual con estos agentes, más la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Combinación con metformina y un agonista PPARy

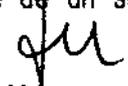
JANUVIA está indicado en combinación con un agonista PPARy y metformina cuando el uso de agonista PPARy es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no proporcionen un control glucémico adecuado.

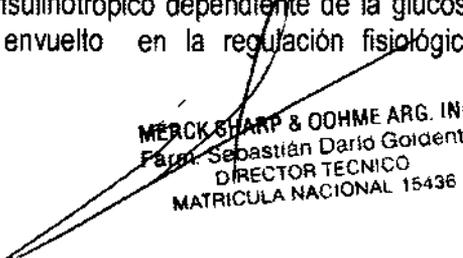
Combinación con insulina

JANUVIA está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

ACCION FARMACOLOGICA:

JANUVIA (Sitagliptina) es un inhibidor altamente selectivo, potente y activo por vía oral de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de la actividad de las incretinas. Al inhibir la enzima DPP-4, Sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), y el péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto en la regulación fisiológica de la


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goidentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

homeostasis de la glucosa. Las hormonas incretinas regulan fisiológicamente los niveles de glucosa en sangre incrementando la respuesta a la insulina proveniente de las células beta pancreáticas y suprimiendo la secreción de glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas cuando los niveles de glucosa en sangre son normales o elevados, llevando a una reducción de la producción hepática de glucosa. Este mecanismo es diferente al de las sulfonilureas; las sulfonilureas causan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosas son bajos, lo que puede llevar a una hipoglucemia inducida por sulfonilureas, en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de las enzimas DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas. Sitagliptina difiere en su estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, la insulina, las sulfonilureas o meglitinidas, las biguanidas, los agonistas del receptor gamma activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), los inhibidores de la alfa-glucosidasa, y los análogos de la amilina.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) 1 a 4 horas después de la dosis, el AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, la Cmax fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de Januvia con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, Januvia puede administrarse con o sin alimentos.

El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad de la Cmax y la C_{24h} con la dosis (la Cmax tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C_{24h} tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis).

Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Metabolismo

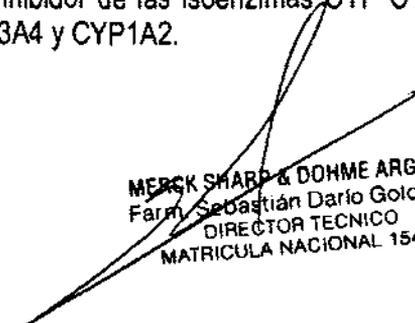
Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 79% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina.

Tras una dosis oral de [C¹⁴] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8.

Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2.

Eliminación


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farrn, Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5649

Restricted
 Confidential
 Limited access
 WPC-0420



Tras la administración de una dosis oral de [C¹⁴] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. La t_{1/2} terminal aparente tras una dosis oral de 100 mg de sitagliptina fue de aproximadamente 12,4 horas. Sitagliptina sólo se acumula de forma mínima tras dosis repetidas. El aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 ml/min.

La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa. Sitagliptina es un sustrato del transportador de aniones orgánicos 3 humano (hOAT-3), que puede participar en la eliminación renal de sitagliptina. No se ha establecido la relevancia clínica del hOAT-3 en el transporte de sitagliptina. Sitagliptina también es sustrato de la glucoproteína p, que también podría intervenir mediando la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína p, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina. Sitagliptina no es un sustrato de OCT2, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (CI₅₀=160 µM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de JANUVIA es de 100 mg una vez por día como monoterapia o como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinediona), o metformina más sulfonilurea. JANUVIA se puede administrar con las comidas o alejado de ellas.

Cuando JANUVIA se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver precauciones, Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina).

Pacientes con insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CrCl] \geq 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica \leq 1,7 mg/dl en hombres y \leq 1,5 mg/dl en mujeres), no es necesario realizar ajustes en la posología de JANUVIA.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl \geq 30 a $<$ 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de $>$ 1,7 a \leq 3,0 mg/dl en hombres y $>$ 1,5 a \leq 2,5 mg/dl en mujeres), la dosis de JANUVIA es 50 mg una vez por día.

Para los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl $<$ 30 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina en suero $>$ 3,0 mg/dl en hombres y $>$ 2,5 mg/dl en mujeres) o con enfermedad renal que exige hemodiálisis, la dosis de JANUVIA es de 25 mg una vez por día. JANUVIA se puede administrar independientemente de la programación de la hemodiálisis.

Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con JANUVIA y periódicamente a partir de dicho momento.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM) Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

CONTRAINDICACIONES:

JANUVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. (Ver precauciones, Reacciones de hipersensibilidad y Efectos Adversos – Experiencia post comercialización).

PRECAUCIONES:

Generales:

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

Pancreatitis:

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

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal:

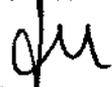
JANUVIA se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de JANUVIA similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodiálisis o diálisis peritoneal (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Pacientes con Insuficiencia Renal).

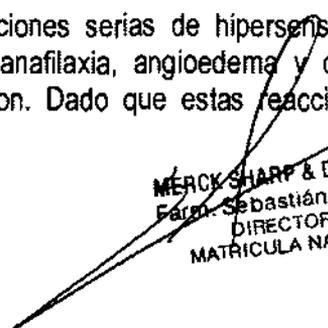
Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina:

En los ensayos clínicos de JANUVIA en monoterapia y en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (p.ej., metformina y/o un agonista PPAR γ), los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se combina sitagliptina con sulfonilurea o con insulina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Reacciones de Hipersensibilidad:

Han habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con JANUVIA. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas


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


MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5649

Restricted
Confidential
Limited access
WPC-0420

voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con JANUVIA, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar JANUVIA, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (Ver **CONTRAINDICACIONES y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia Post-Comercialización**).

Embarazo

Sitagliptina no fue teratogénico ni en ratas a dosis orales máximas de 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se les administró un máximo de 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos humanos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en las costillas fetales (falta de costillas o costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se administraron dosis orales de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en los pesos corporales promedio de ambos sexos previo al destete, y en aumentos de peso posteriores al destete en machos. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre resultaron predictores de la respuesta en seres humanos.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de JANUVIA en mujeres embarazadas. Tal como sucede con otros agentes hipoglucemiantes orales, el uso de JANUVIA no se recomienda en el embarazo.

Uso durante la lactancia

Sitagliptina es excretado en la leche de ratas en periodo de lactancia. Se desconoce si la Sitagliptina se secreta en la leche materna humana. Por lo tanto, JANUVIA no debe ser utilizado por mujeres en periodo de lactancia.

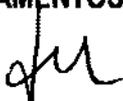
Uso pediátrico

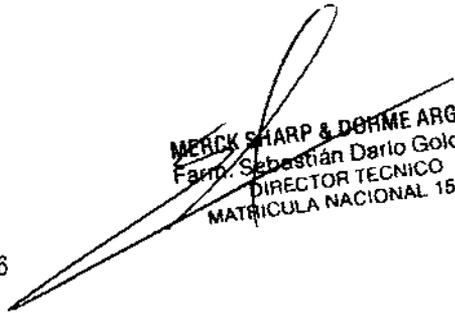
La seguridad y eficacia de JANUVIA en pacientes pediátricos menores a 18 años no se ha establecido.

Uso en pacientes en edad avanzada

En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de JANUVIA en personas afeadas (≥ 65 años, N= 409) resultaron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requieren ajustes de la posología en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada cuentan con una mayor probabilidad de presentar insuficiencia renal. Tal como sucede con los demás pacientes, se pueden exigir ajustes en la posología en presencia de insuficiencia renal significativa (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Pacientes con Insuficiencia Renal**).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farró, Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

En los estudios de interacciones medicamentosas realizados, Sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y los anticonceptivos orales. Sobre la base de estos datos, Sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, tampoco se prevé que Sitagliptina inhiba a CYP2D6, 1A2, 2C19 ni 2B6, ni induzca a la CYP3A4.

La administración concomitante de dosis múltiples de metformina administrada dos veces al día con sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Se han conducido análisis farmacocinéticos en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron aquellas comúnmente administradas a los pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes hipocolesterolémicos (por ej. estatinas, fibratos, ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ej. clopidogrel), antihipertensivos (por ej. inhibidores de la ECA, bloqueantes de la angiotensina, bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, bloqueantes cálcicos, hidroclorotiazida) analgésicos y anti-inflamatorios no esteroideos (por ej. naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ej. bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ej. cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol, lansoprozol) y medicaciones para la disfunción eréctil (por ej. sildenafil).

Con la coadministración de Sitagliptina se registró un leve incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio de la droga (C_{max} , 18%) de digoxina. Tales incrementos no se consideraron con probabilidad de ser clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser controlados en forma apropiada. No se recomienda realizar ningún ajuste ni en la posología de la digoxina ni de JANUVIA.

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 JANUVIA y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor potente de la p-glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Cuando se coadministra JANUVIA con ciclosporina u otros inhibidores de la p-glicoproteína (por ejemplo, ketoconazol) no se recomienda realizar ningún ajuste en la posología de JANUVIA.

REACCIONES ADVERSAS:

JANUVIA resultó generalmente bien tolerado en estudios clínicos controlados tanto como monoterapia como en terapia de combinación, con una incidencia global de reacciones adversas similar a la informada con placebo. La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas clínicas también resultó similar a la de placebo.

En cuatro estudios controlados por placebo, tres de 24 semanas de duración y uno de 18 semanas de duración, se trató con 100 mg diarios de JANUVIA a 1.082 pacientes y con placebo a 778 pacientes. (Dos de dichos estudios también incluyeron a 456 pacientes tratados con JANUVIA a 200 mg diarios,



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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm: Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438

5649R

Restricted
Confidential
Limited access
WPC-042010



dos veces la dosis diaria recomendada). No se informó de ninguna reacción adversa relacionada con la droga con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes que recibieron JANUVIA 100 mg.

En un análisis de un pool predeterminado de datos de los estudios mencionados anteriormente, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglucemia en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg fue similar a la de placebo (1,2% vs. 0,9%). Las experiencias adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia; no se requirió una medición concomitante de glucosa. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con JANUVIA o placebo fueron: dolor abdominal (JANUVIA 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%; 0,6%), vómitos (0,8%; 0,9%), y diarrea (3,0%; 2,3%).

En todos los estudios, la reacción adversa de hipoglucemia se basó en los reportes de hipoglucemia sintomática, la medición de glucemia en simultáneo no fue requerida.

Adición de sitagliptina a una combinación con sulfonilurea:

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg y glimipridina o con glimipridina y metformina (JANUVIA, n=222; placebo, N=219), la reacción adversa relacionada con la droga reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más común que en los pacientes tratados con Placebo fue Hipoglucemia (JANUVIA: 9.5%; placebo: 0.9%).

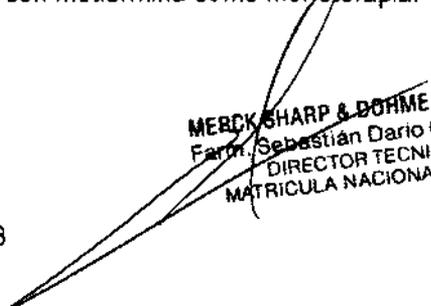
Adición de sitagliptina a una combinación con Metformina y un agonista PPAR γ :

En un estudio placebo control de JANUVIA 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (JANUVIA, N=170; placebo, N=92) las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas a través del primer periodo de tiempo 18 semanas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (JANUVIA, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1 %) náusea (1.2%, 1.1 %), hipoglucemia (1.2, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%). Durante las 54 semanas, las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con JANUVIA y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (JANUVIA, 2.4%, placebo, 0.0%), infección del tracto respiratorio alto (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1 %), tos (1.2%, 0.0%), infección dérmica fúngica (1.2%, 0.0 %), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómitos (1.2%, 0.0%).

Combinación con Metformina desde el inicio:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con metformina a 1000 ó 2000 mg por día (administradas como sitagliptina 50 mg/metformina 500 mg ó 1000 mg dos veces por día), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina más metformina (N=372) y más comunes que en los pacientes tratados solo con metformina (N=364) fueron: diarrea (sitagliptina más metformina: 3.5%; metformina: 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%); vómitos (1.1%; 0.3%) y cefalea (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglucemia fue de 1.1% en pacientes con la combinación de sitagliptina más metformina y de 0.5% en pacientes con metformina como monoterapia.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Combinación con PPARy desde el inicio:

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg /día y pioglitazona a 30 mg por día, la única reacción adversa relacionada con la droga reportada en \geq 1% de los pacientes tratados con sitagliptina más pioglitazona (N=261) y más comunes que en los pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue descenso de la glucosa en sangre (asintomática) (JANUVIA más pioglitazona: 1.1%; pioglitazona: 0.0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0.4% en pacientes tratados con JANUVIA y pioglitazona y 0.8% en pacientes tratados con pioglitazona.

Adición de sitagliptina a una combinación con insulina:

En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de sitagliptina 100 mg con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en \geq 1% de los pacientes tratados con JANUVIA (N=322) y más comunes que en los pacientes tratados solo con placebo (N=364) fueron: hipoglucemia (JANUVIA, 9.6, placebo, 5.3%), gripe (1.2%, 0.3 %) y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%)

Pancreatitis:

En un conjunto de análisis de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10246 pacientes randomizados que recibieron sitagliptina 100 mg por día (N=5429) o su correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0.1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con evento en 4708 pacientes-años para el grupo de sitagliptina y un evento en 3942 paciente-años para grupo control) (Ver precauciones, pancreatitis).

No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) en pacientes tratados con JANUVIA.

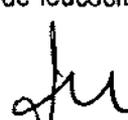
Experiencia post-comercialización:

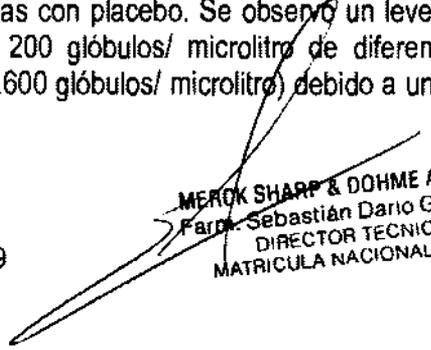
Se han identificado las siguientes experiencias adversas adicionales durante el uso post-comercialización de JANUVIA. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**, Reacciones de Hipersensibilidad); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver precauciones, pancreatitis), emperramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos caso requiriendo diálisis) infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, constipación, vomito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda.

Hallazgos en las pruebas de laboratorio

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con JANUVIA 100 mg comparada con las de los pacientes tratadas con placebo. Se observó un leve incremento en los recuentos leucocitarios (aproximadamente de 200 glóbulos/ microlitro de diferencia respecto a placebo; nivel basal de leucocitos aproximado de 6.600 glóbulos/ microlitro) debido a un incremento en


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goidentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

1 6 7 9

Restricted
Confidential
Limited access
WPC-04204



los neutrófilos. Tal observación se registró en la mayoría de los estudios, aunque no en todos. Tales cambios en los parámetros de laboratorio no se consideraron de relevancia clínica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de JANUVIA resultó generalmente bien tolerada. En un estudio a una dosis de 800 mg de JANUVIA se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no se consideraron clínicamente significativos. No hay experiencia en seres humanos con dosis mayores a 800 mg. En ensayos clínicos de Fase I a dosis múltiple, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con dosis de hasta 600 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 10 días y dosis de 400 mg de sitagliptina por día durante periodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remoción del material no absorbido del tracto gastrointestinal, empleo de monitoreo clínico (incluso la obtención de un electrocardiograma), e instituir una terapia de soporte, si se requiere. Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la realización de una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. Se desconoce si Sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal.

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

PRESENTACIONES:

JANUVIA 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 28, 30, 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C
MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

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

10

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Certificado N°: 53.764

NOMBRE Y TÍTULO DEL DIRECTOR TÉCNICO: Sebastián Dario Goldentul- Farmacéutico

Última Revisión ANMAT: ...

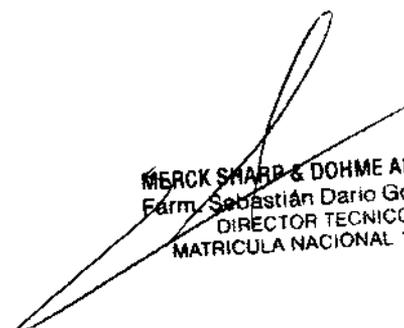
**IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.**

**FABRICADO EN ITALIA POR:
MERCK SHARP & DOHME (ITALIA) S.P.A.
Via Emilia, 21
27100 Pavia, Italia**

WPC-042012




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


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