

JANUMET® 50 mg – 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

JANUMET® 50 mg – 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

JANUMET® 50 mg – 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

JANUMET XR® 50 mg – 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

JANUMET XR® 50 mg – 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

JANUMET XR® 100 mg – 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

(sitagliptina - clorhidrato de metformina)

I. CLASE TERAPÉUTICA

Los comprimidos recubiertos de JANUMET (sitagliptina - metformina HCL) y JANUMET XR (sitagliptina - metformina HCL de liberación prolongada) combinan dos agentes antihiper glucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y clorhidrato de metformina, un miembro de la clase biguanida.

JANUMET y JANUMET XR ambos contienen sitagliptina y metformina clorhidrato. JANUMET comprimidos recubiertos contienen sitagliptina y una formulación de liberación inmediata de la metformina y JANUMET XR comprimidos recubiertos de liberación prolongada contienen sitagliptina y una formulación de liberación prolongada de metformina.

Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor oralmente activo, potente y altamente selectivo de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 son una clase de agentes que actúan como potenciadores de la incretina. Al inhibir la enzima DPP-4, la sitagliptina aumenta los niveles de dos hormonas incretinas activas conocidas, péptido-1 análogo al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Las incretinas son parte del sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando los niveles de glucosa en la sangre son normales o elevados, la GLP-1 y la GIP incrementan la síntesis de insulina y la liberación desde las células pancreáticas beta. La GLP-1 también disminuye la secreción de glucagón de las células pancreáticas alfa, reduciendo la producción de glucosa hepática. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y no inhibe a las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas. La sitagliptina se diferencia en su estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas gama del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), inhibidores de alfa-glucosidasa y análogos de la amilina.

Clorhidrato de metformina

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos farmacológicos de acción son diferentes de otras clases de agentes antihiper glucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la absorción y utilización de la glucosa periférica. La metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 o en personas normales (excepto en

circunstancias especiales, ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de Metformina*), y no causa hiperinsulinemia. Con la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece invariable, mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina en plasma durante todo el día pueden disminuir realmente.

II. INDICACIONES

JANUMET y JANUMET XR están indicados como coadyuvantes a la dieta y ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con monoterapia con metformina, o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET o JANUMET XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina

JANUMET generalmente se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

JANUMET XR debe administrarse una vez al día con una comida de preferencia por la noche. La dosis debe ser escalada gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI), debido a la metformina. Además, la administración de JANUMET XR con los alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Para preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben ser divididos, rotos, aplastados o masticados antes de tragar. Se han reportado casos de comprimidos de JANUMET XR disueltos incompletamente siendo eliminados en las heces. No se sabe si este material visto en las heces contiene fármaco activo. Si un paciente informa de ver repetidamente comprimidos en las heces, el médico debe evaluar la adecuación del control de la glicemia.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de JANUMET o JANUMET XR se debe basar en el régimen actual del paciente.

JANUMET se debe administrar dos veces al día con las comidas. JANUMET comprimidos está disponible en las siguientes concentraciones:

- 50 mg de sitagliptina - 500 mg de clorhidrato de metformina
- 50 mg de sitagliptina - 850 mg de clorhidrato de metformina
- 50 mg de sitagliptina - 1000 mg de clorhidrato de metformina

JANUMET XR debe administrarse una vez al día con una comida de preferencia por la noche. JANUMET XR comprimidos están disponibles en las siguientes concentraciones:

- 50 mg de sitagliptina - 500 mg de liberación prolongada de clorhidrato de metformina
- 50 mg de sitagliptina - 1000 mg de liberación prolongada de clorhidrato de metformina
- 100 mg de sitagliptina - 1000 mg de liberación prolongada de clorhidrato de metformina

Para los pacientes utilizando 50 mg de sitagliptina - 500 mg de clorhidrato de metformina comprimidos de liberación prolongada o 50 mg de sitagliptina - 1000 mg de clorhidrato de metformina comprimidos de liberación prolongada, dos

comprimidos deben tomarse juntos una vez al día. 100 mg de sitagliptina - 1000 mg de clorhidrato de metformina comprimidos de liberación prolongada debe tomarse un solo comprimido una vez al día.

Controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben monoterapia con metformina, la dosis total recomendada de inicio de JANUMET o JANUMET XR debe ser igual a una dosis diaria total de 100 mg (50 mg dos veces al día) de sitagliptina más la dosis de metformina que ya se está tomando.

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET o JANUMET XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de JANUMET o JANUMET XR en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglucemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET o JANUMET XR. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

IV. CONTRAINDICACIONES

JANUMET (sitagliptina - metformina HCL) y JANUMET XR (sitagliptina - metformina HCL de liberación prolongada) están contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
2. Hipersensibilidad conocida a sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de JANUMET. (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, *Sitagliptina*, Reacciones de hipersensibilidad y **EFTOS ADVERSOS**, *Experiencia Post-mercadeo*).
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
4. Insuficiencia hepática, discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica) e ictericia (previa o actual).
5. Pacientes menores de 18 años.

JANUMET y JANUMET XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**; *Clorhidrato de metformina*).

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

JANUMET y JANUMET XR

JANUMET y JANUMET XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o cualquier condición que desencadene aumento del metabolismo anaeróbico.

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otro fármaco.

La administración de este producto debe estar asociada a la implementación de otras medidas no farmacológicas que deben ser prescritas por el médico y el personal de la salud.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes. Su empleo no excluye régimen dietético.

En pacientes ancianos con alteración de la función renal o hepática, por presentar mayor riesgo a desarrollar hipoglicemia.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver **EFFECTOS ADVERSOS**). Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis JANUMET o JANUMET XR y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir JANUMET o JANUMET XR. En pacientes de edad avanzada, la dosis de JANUMET o JANUMET XR debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glicémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥ 80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con JANUMET o JANUMET XR, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración JANUMET o JANUMET XR si hay evidencia de insuficiencia renal.

Sitagliptina

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET o JANUMET XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones

ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe JANUMET o JANUMET XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver **CONTRAINDICACIONES y EFECTOS ADVERSOS**, *Experiencia post-mercadeo*).

Penfigoide ampolloso: Después de la comercialización se han notificado casos de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de DPP-4. En los casos notificados, los pacientes se recuperaron típicamente con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor de DPP-4. Dígame a los pacientes que informen del desarrollo de ampollas u erosiones mientras reciben JANUMET o JANUMET XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender JANUMET o JANUMET XR y debe considerarse la referencia a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiados.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET (sitagliptina - metformina HCL) y JANUMET XR (sitagliptina - metformina HCL de liberación prolongada); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes ≥80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben

estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver **INTERACCIONES**, *Clorhidrato de metformina*) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET o JANUMET XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis

láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con JANUMET o JANUMET XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET o JANUMET XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo JANUMET o JANUMET XR.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET o JANUMET XR no debe administrarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B₁₂: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B₁₂ en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B₁₂. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET o JANUMET XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B₁₂ o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B₁₂. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B₁₂ en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con JANUMET o JANUMET XR que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET o JANUMET XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de JANUMET o JANUMET XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET o JANUMET XR una vez resuelto el episodio agudo.

VI. EMBARAZO

JANUMET y JANUMET XR

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo / beneficio sea favorable.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen terapia con JANUMET, JANUMET XR o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de JANUMET y JANUMET XR en mujeres embarazadas. JANUMET o JANUMET XR, como cualquier otro agente hipoglicemiante oral, no está recomendado durante el embarazo.

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en JANUMET o JANUMET XR para evaluar los efectos en la reproducción. La siguiente información se basa en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina en forma individual.

Sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos administrada en dosis de hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). En ratas, se observó un ligero incremento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásticas y ondeadas) a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). Se observaron ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, en la descendencia de ratas que recibieron una dosis oral de 1000 mg/kg/día. No obstante, los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2,000 mg con base en las comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

VII. LACTANCIA

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

No se han realizado estudios en animales que dan de lactar con los componentes combinados de JANUMET o JANUMET XR. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se segregan en la leche de ratas que están amamantando. No se sabe si la sitagliptina y/o metformina se excretan en la leche humana. Por lo tanto, JANUMET o JANUMET XR no debe ser usado por mujeres que están amamantando.

VIII. USO PEDIATRICO

No se ha determinado la seguridad y efectividad de JANUMET o JANUMET XR en pacientes pediátricos por debajo de los 18 años de edad.

IX. USO EN ANCIANOS

JANUMET y JANUMET XR

Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, JANUMET o JANUMET XR debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, Monitoreo de la Función Renal).

Sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años,) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Se sabe que la metformina se excreta principalmente por el riñón, y debido al mayor riesgo de reacciones adversas serias al fármaco en pacientes con insuficiencia renal, sólo debe usarse metformina en pacientes con función renal normal (ver **CONTRAINDICACIONES**).

X. INTERACCIONES

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1000 mg b.i.d.) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET o JANUMET XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET o JANUMET XR, sitagliptina y metformina.

Sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información *in vitro*, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (C_{max} , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{max}) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de SITAGLIPTINA y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glicoproteína. No se considera probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean 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 produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y C_{max} de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el ABC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la C_{max} y el ABC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (T_{max}) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Fármacos catiónicos: Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial de interacción con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Dichas interacciones entre la metformina y la cimetidina oral han sido observadas en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa de metformina-cimetidina de dosis únicas así como de dosis múltiples, con un aumento de 60% en las concentraciones pico de metformina en plasma y en sangre completa y un aumento de 40% del ABC de metformina en plasma y en sangre completa. No hubo una variación en la vida media de la eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo efecto en la farmacocinética de la cimetidina. Aunque dichas interacciones permanecen en teoría (excepto por la cimetidina), se recomienda un atento monitoreo de los pacientes y un ajuste de la dosis de JANUMET, JANUMET XR y/o del fármaco que interfiere, en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través del sistema secretor tubular proximal renal.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET o JANUMET XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas cloranfenicol y probenecid en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

Otras interacciones medicamentosas: Fenilbutazona, salicilatos, sulfonamidas, clofibratos, betabloqueantes, cloranfenicol, dicumarol, fenobarbital, rifampicina, y alcohol.

XI. EFECTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos adversos informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina

Terapia Inicial

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1				
Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina				
Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor en pacientes recibiendo placebo)[†]				
	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. [†] Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Cefalea	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglicemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

[†] Población en intención de tratar

^{††} Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

Tabla 2						
Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada[†]						
	Número of Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 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 diario
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N= 237	N= 464
Hipoglicemia	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)
Náusea	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómito	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 estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

^{††}Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Pancreatitis

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicada fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, *Pancreatitis*).

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

Reacciones metabólicas: Acidosis láctica.

Reacciones Adversas establecidas con Sitagliptina

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

Reacciones Adversas establecidas con Metformina

Las reacciones adversas notificadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas / vómitos, flatulencia, astenia, indigestión, malestar abdominal y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas informadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómitos

Sabor metálico.

TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular

El ensayo de evaluación de desenlaces cardiovasculares con sitagliptina [Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)] incluyó 7.332 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 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos fueron añadidos a las pautas regionales de atención usual para HbA1c y factores de riesgo CV. La población del estudio consistió en un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia global de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar a la de pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones preespecificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos de infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 17,7% de los pacientes tratados con placebo) y de insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar al de la población general.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa 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 nivel basal, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis confirmada por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad confirmada por adjudicación fue de 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencias Post-mercadeo:

Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post- mercadeo de JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET y JANUMET XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando

JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina han sido usadas solos o en combinación con otros agentes antihiperlipemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, Sitagliptina: Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), penfigoide ampolloso (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, Penfigoide ampolloso); infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

XIa. Hallazgos en Pruebas de Laboratorio

Sitagliptina

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina comparado con pacientes tratados con placebo y metformina. En estudios clínicos se observó un pequeño aumento en el recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microL de diferencia en leucocitos vs. placebo; leucocitos de la media basal aproximadamente 6600 células/microL) debido a un pequeño aumento de los neutrófilos. Esta observación fue hecha en la mayoría pero no en todos los casos. Estos cambios en los parámetros de laboratorio no se consideran clínicamente relevantes.

Clorhidrato de metformina

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles de Vitamina B₁₂ en suero previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de pacientes. Sin embargo, dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B₁₂ del complejo factor intrínseco-B₁₂, está asociada muy raramente con anemia y parece que es rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con un complemento de Vitamina B₁₂ (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*).

XII. SOBREDOSIS

Sitagliptina

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron en general bien toleradas. Se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc corregido para la función cardíaca, los cuales no se consideraron clínicamente relevantes, en un estudio a una dosis de 800 mg de sitagliptina. No hay ninguna experiencia con dosis mayores de 800 mg en estudios clínicos.

En estudios de dosis múltiple fase I, no fueron observadas reacciones adversas, relacionadas a la dosis de sitagliptina con dosis hasta 600mg diarios por períodos hasta de 10 días y 400mg al día por períodos hasta de 28 días.

En caso de una sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de apoyo usuales, por ejemplo, retirar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (incluida la obtención de un electrocardiograma), e iniciar terapia de apoyo si fuera necesario.

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13.5% de la dosis se retiró durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar una hemodiálisis prolongada si resulta clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Clorhidrato de metformina

Ha ocurrido la sobredosis de clorhidrato de metformina, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se informó de hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha informado de acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**, *Clorhidrato de metformina*). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para retirar el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

XIII. INFORMACIÓN LOCAL

Janumet 50mg-500mg Comprimidos Recubiertos. E.F.37.414/15

Janumet 50mg -850mg Comprimidos Recubiertos. E.F.37.415/15

Janumet 50mg -1000mg Comprimidos Recubiertos. E.F.37.416/15

Janumet XR 50mg - 500mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. E.F.41.027/15

Janumet XR 50mg -1000mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. E.F.41.053/15

Janumet XR 100mg - 1000mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. E.F.41.028/15



RIF. J-30623432-2