FirstmedPharma

Julvelin

Dietary Supplement
Diabetes Support Formula

CAPSULES

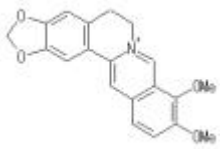
OTC Suplemento natural para apoyo diabético

DESCRIPCION

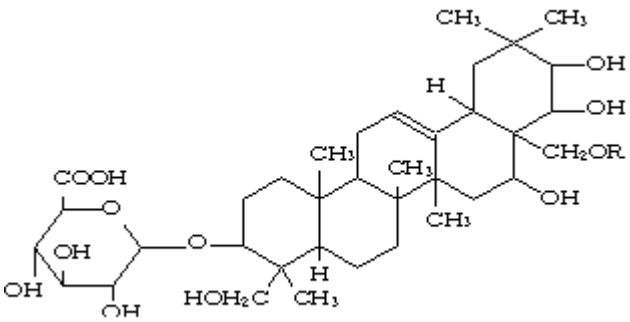
JULVELIN es un Antihiperglicémico natural la cual ayuda a incrementar la tolerancia de glucosa en paciente con cuadro diabetes mellitus, bajando ambas glucosa basal y glucosa.

COMPOSICION

Julvelin es formulado de productos naturales, Berberine (*Berberis aquifolium olium*) 200mg, Gymnema sylvestre 100mg, Pyconogenol 100mg, Alpha Lopoic Acid 100mg. Firstmed Pharma ha desarrollado un proceso la cual es patentado para extraer los componentes esenciales de la hierba entera sin modificación química a cualquiera de los componentes clave, asegurando que los beneficios de la hierba son entregados en la forma concentrada. Es un polvo beige a blanquecino (60 malla) con una solubilidad de 2.5mg/ml en el pH 5,2 agua. Cada cápsula de JULVELIN contiene 500 mg de los componentes naturales formulados. Cada cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y FD&C Azules.



Berberine



Gymnemic Acid

CLASSIFICATION TERAPEUTICA

Antihiperglicémico

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mecanismo de acción:

Sus mecanismos farmacológicos de acción son diferentes de otras clases de agentes orales antihiperglycemicos. JULVELIN disminuye la producción hepática de glucosa, las disminuciones de absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad de insulina aumentando recepción periférica de glucosa y su utilización. La recepción aumentada de la glucosa del tejido, el hígado y síntesis de glucógeno del músculo, la inhibición de enzimas implicadas en la producción de glucosa y aumenta la oxidación de glucosa.

JULVELIN tienen un efecto hipoglucemiante por estimulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP- dependientes. Esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula, activando un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina a través de exocitosis.

Un químico activo de la Momordica charantia, Berberine(BBR) inhibe la secreción del las cedulas beta a través de 3',5'-Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate vía de señalización. Activa AMP-quinasa (AMPK) contribuyendo a sus efectos beneficiosos metabólicos en tejido periférico. Pero todavía no esta claro como el BBR ejerce su efecto regulador en las cedulas β via AMPK o otros vías de señalización en contra de glucolipotoxicidad.

JULVELIN disminuye la producción hepática de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica. JULVELIN no tiene ningún efecto en la producción de insulina por las cedulas beta del páncreas.

Pharmacokinetics

Absorption

JULVELIN por vía oral se absorbe en 6 horas; la biodisponibilidad es de 50% a 60% bajo condiciones de ayuno. Los alimentos retardan la absorción (disminuye las concentraciones máximas en 40%) y reduce la magnitud de la absorción (disminuye el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) en 25%). La concentración máxima en plasma (Cmax) de JULVELIN es entre 60 minutos y 2 horas (medT 1) La extensión de la absorción no son influidas por alimento

Distribución

el volumen aparente de distribución es de 52Ll. Los principales sitios de concentración sin acumulación son la mucosa intestinal y las glándulas salivales; además, la masa eritrocítica puede ser un compartimiento de distribución. Unión con proteínas: no es significativo. Biotransformación: Juvelin no es metabolizada. Vida media: eliminación plasmática: 6,2 horas, promedio, basado en una eliminación inicial de 1,7 a 3 horas y una eliminación terminal de 9 a 17 horas. Tiempo para alcanzar la concentración máxima: 2,25 0,44 horas. Concentración sérica máxima: en estado estable: aproximadamente de 1 a 2mcg por ml (6,04 a 12,08 mmol por l). En concentraciones terapéuticas, 94% de JULVELIN en plasma es unido a proteínas.

Metabolismo

JULVELIN se metaboliza en el tejido nervioso y el hígado principalmente por cytochromo P450.

Eliminación:

Eliminación de JULVELIN hasta el 90% de una dosis es eliminada como medicamento inalterado. El aclaramiento renal es de 450 a 513ml por minuto (ml/minuto).Fecal: hasta el 30% de la dosis. En diálisis-hemodiálisis con aclaramiento de 170ml/minuto se previene la acumulación de JULVELIN. Aproximadamente 86% de la administración marcada de JULVELIN fue eliminada por orina y material fecal durante el periodo de siete días con el 72% de eliminación por la orina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

Ancianos (65 +)

En estudios JUVELIN mostro ninguna diferencia en ancianos que en adultos normales de pacientes.

Pediatría

Después de administración de una dosis oral de JUVELIN con comida, el Cmax y AC diferencio menos de 5% entre grupo pediátrico con DMT2 (pacientes de 12 a 16 años) comparado sexo y peso de adultos (pacientes de 20 a 45 años) con función renal normal.

ESTUDIOS CLINICOS

La eficiencia y eficacia de JUVELIN in el tratamiento de Diabetes Mellitus has sido evaluado en 3 ensayos clínicos (ver table 1) hasta una duración de 16 semanas con mas de 1260 participantes. Cuando JUVELIN ha sido tomado hasta tres dosis por día, ha demostrado un significante incremento a la sensibilidad a insulina y a bajar los niveles de glucosa en la sangre. Estudios clínicos han demostrado resultados muy superiores a placebo y similar a Metformin.

Durante un estudio doublé ciego, placebo controlled, multicentrico en Estados Unidos con pacientes obesos y con DMT2 con hiperglucemia la cual no fue controlada adecuadamente con un programa dietético. Glucemia en ayunas (baseline fasting plasma glucose [FPG] de aproximadamente 240 mg/dL), tratamiento con JUVELIN (hasta 2640 mg / día) por 16 semanas resultó en una reducción significante de FBG and Plasma Postprandial de Glucosa y Hemoglobina A1c comparado a grupo placebo (ver tabla 1).

Table 1

	Summary of Mean Changes from Baseline in HbA1c fasting Plasma Glocose (FPG) at Final visit (16 week Study)			
	Placebo	Julvelin 440 mg		
		2 capsules	2 capsules	2 capsules
		One Daily	Twice Daily	3 X Daily
	N=342	N=286	N=362	N=274
Hemoglobin A1c (%)				
Baseline	8.2	8.3	8.4	8.4
Change at mid study point (8wk)	-0.100	-0.700	-0.800	-0.720
Change at Final visit - 16 wk	-0.100	-1.120	-1.300	-1.420
Final A1c	8.10	7.18	7.10	6.98
FPG (mg/dL)				
Baseline	242.0	240.0	241.0	243.0
Change at mid study point (8wk)	-12.0	-47.0	-52.0	-57.6
Change at Final visit - 16 wk	-12.8	-52.0	-68.0	-64.9
	229.20	188.00	173.00	178.10
Mg of Julvelin per day		880	1760	2640

Un estudio clínico, duración de 40 semanas, doublé ciego, placebo controlado sobre JULVELIN y Gyburide en monoterapia y combinados, en pacientes con obesidad , DMT2, y que fallaron en poder controlar adecuadamente sobre su nivel glacimico mientras tratamiento a máxima dosis de Glyburide. La línea base (Base Line) s de 240 mg /dl (ver tabla 2). Pacientes seleccionado al azar

Un estudio de 40 semanas, doble ciego, controlado con placebo de JULVELIN y gliburida, solo y en combinación, se llevó a cabo en pacientes obesos con diabetes tipo 2 que no habían logrado alcanzar un control glucémico adecuado, mientras que en dosis máximas de glibenclamida (FPG de referencia de aproximadamente 240 mg / dL) (ver Tabla 2). Los pacientes asignados al azar al grupo de combinación iniciar el tratamiento con 440 mg JULVELIN y glibenclamida 20 mg. Al final de cada semana de las primeras cuatro semanas del estudio, estos pacientes tuvieron su dosis de JULVELIN aumentó en 440 mg, si no habían podido llegar a la glucosa plasmática en ayunas de destino. Después de cuatro semanas, los ajustes de dosis se realizará mensualmente, a pesar de que ningún paciente se le permitió superar JULVELIN 2640 mg. Los pacientes en el brazo sólo JULVELIN (JULVELIN más placebo) siguió la misma titulación. Al final de la prueba, aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo de combinación se toma JULVELIN 2640 mg / 20 mg o gliburida JULVELIN 2640 mg / 20 mg de glibenclamida. Los pacientes asignados al azar a continuar en la gliburida experimentaron un empeoramiento del control glucémico, con un aumento en la HbA1c y la glucosa plasmática en ayunas de 0,2% y 13,2, respectivamente mg / dl,. En contraste, aquellos asignados al azar a JULVELIN (hasta 2640 mg / día) experimentó una leve mejoría, con una reducción media de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas de -1,37% y 48,3 mg / dL, respectivamente. La combinación de JULVELIN y gliburida fue eficaz para reducir los niveles de

HbA1c y de glucosa plasmática en ayunas de -1,42% y 68,4 mg / dL, respectivamente. En comparación con los resultados del tratamiento de glibenclamida sola, las diferencias netas con el tratamiento combinado fue de 1,8% -68 mg / dl, respectivamente (ver Tabla 2).

Table 2

	Summary of Study showing Mean Changes from Baseline in FPG, HA1c and Body Weight at final 40 week study with Combined Julvelin/Glyburide vs Glyburide or Julvelin monotheraphy		
	Julvelin 440mg	**Glyburide 20mg**	**Julvelin/Glyburide ***
Daily Dosage (mg)	2640	20	2640/20
	N=182	N=157	N=217
Hemoglobin A1c (%)			
Baseline	8.3	8.4	8.4
Change at Final visit - 40 wk	-1.370	0.200	-1.420
Final A1c	6.93	8.60	6.98
FPG (mg/dL)			
Baseline	240.0	240.6	239.2
Change at Final visit - 40 wk	-48.3	13.2	-68.4
	191.70	253.80	170.80
Body weight			
Baseline	203.0	205.0	202.0
Change at Final visit - 40 wk	0.4	-0.2	-12

** Combined Julvelin/Glyburide 440mg and 20mg respecfully*

La magnitud de la disminución de la concentración de glucosa en ayunas después de la institución de GLUCOPHAGE (comprimidos de hidrocloruro de metformina), la terapia fue proporcional al nivel de la hiperglucemia en ayunas. Los pacientes con diabetes tipo 2 con mayor concentración de glucosa en ayunas experimentaron una mayor disminución de la glucosa en plasma y hemoglobina glicosilada. El cambio medio en el peso corporal no fue significativa en ninguno de los tres grupos.

Otra evidencia de ensayo clínico

Garvan científico Dr. Jiming vosotros dice: "Nuestros estudios en modelos animales de diabetes muestran que la berberina actúa en parte por la activación de una enzima en el músculo y el hígado que está implicado en la mejora de la sensibilidad de los tejidos a la insulina - que a su vez ayuda a reducir los niveles de azúcar en la sangre . Además parece que la berberina puede ayudar a reducir el peso corporal ". Medicamentos actuales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluyen la metformina y el grupo de fármacos TZD. Sin embargo un gran número de pacientes no pueden tolerar la metformina y las TZD pueden causar aumento de peso indeseable. Por lo tanto, es fundamental para desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que es un problema creciente de salud

La investigación sobre el uso de la berberina para la diabetes se inició con Ni Yanxi y sus colegas en Changchun (una gran ciudad en la provincia de Jilin), con tratamientos para la diabetes. Como introducción a la publicación del lenguaje Inglés 1995 sobre este tema (la presentación de sus

datos clínicos anteriores 1983 a 1987), que escribió (5): "Se descubrió por accidente que la berberina tenían el efecto terapéutico en la disminución de la glucosa en la sangre cuando el autores utilizaron berberina para el tratamiento de la diarrea en pacientes que sufren de diabetes. "Dietary therapy was first introduced to the patients for one month. For those who still had high fasting blood sugar, berberine was administered orally at a dose of 300, 400, or 500 mg each time, three times daily, adjusting the dosage according to the blood glucose levels; this treatment was followed for 1-3 months. A control group without diabetes was similarly treated, with no effect on blood sugar. For the diabetic patients, it was reported that patients had less thirst, consumed less water and urinated less, had improved strength, and had lower blood pressure; the symptoms declined in correspondence with declining blood glucose levels. Laboratory studies suggest that berberine may have at least two functions in relation to reducing blood sugar: inhibiting absorption of sugars from the intestine and enhancing production of insulin. As relayed by Ni in his review of the literature, clinical experience with berberine has shown that doses of 2 grams per day produced no side effects.

La berberina se ha demostrado que regular la glucosa y metabolismo de los lípidos in vitro e in vivo. Este estudio piloto fue determinar la eficacia y seguridad de la berberina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 mellitus. En el estudio A, 36 adultos con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con berberina o metformina (0,5 g 3 veces al día) en una prueba de 3 meses. El efecto hipoglucemiante de la berberina fue similar a la de la metformina. Disminuciones significativas en la hemoglobina A1c (de 9.5% + / -0.5% a 7.5% + / -0,4%, <0.01 P), glucemia en ayunas (de 10,6 + / -0,9 mmol / L a 6,9 + / -0,5 mmol / L, p <0,01), glucosa en sangre postprandial (de 19,8 + / -1,7 a 11,1 + / -0,9 mmol / L, p <0,01) y los triglicéridos en plasma (de 1.13 + / -0.13 hasta 0,89 + / -0,03 mmol / L, p <0,05) se observaron en el grupo de berberina. En el estudio B, 48 adultos con diabetes mellitus mal controlada del tipo 2 fueron tratados complementado con berberina en una prueba de 3 meses. La berberina actúa mediante la reducción de la glucemia en ayunas y la glucosa sanguínea postprandial de una semana a la final de la prueba. La hemoglobina A1c se redujo de 8.1% + / -0.2% a 7.3% + / -0.3% (P <0,001).

Insulina plasmática en ayunas y la evaluación del modelo homeostático del índice de resistencia a la insulina se redujeron en un 28,1% y 44,7% (P <0,001), respectivamente. Colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad de colesterol se redujeron significativamente. Durante el juicio, 20 (34,5%) pacientes experimentaron efectos adversos gastrointestinales transitorios. Funcional del hígado o daños renales, no se observaron en todos los pacientes. En conclusión, este estudio piloto indica que la berberina es un potente agente hipoglucemiante oral con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico

INDICACIONES Y USO

JULVELIN es un agente antidiabético natural que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y posprandial.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes activos.

ADVERTENCIAS

En la mayoría de los estudios en humanos, JULVELIN ha sido bien tolerado por 30 a 160 días.

Los efectos secundarios pueden incluir malestar estomacal, somnolencia, insomnio, dolor de cabeza, reacciones en la piel, sensibilidad al sol, con uñas y endurecimiento. Hay informes poco frecuentes de dolor abdominal, pérdida de apetito, vómitos, náuseas, flatulencia (gases), estreñimiento, acidez estomacal y diarrea. Sobre la base de varios casos en humanos, el aumento temporal de la presión arterial y frecuencia cardiaca, así como palpitaciones, puede ocurrir con los productos de la berberina. Con base en investigaciones en animales, la berberina podría aumentar teóricamente el riesgo de formación de cataratas.

PRECAUCIONES

No se conocen en los estudios de mercado antes y después de clínica.

Posible uso indebido

No hay potencial para el mal uso que se ha experimentado en los estudios clínicos pre comercialización o durante los eventos posteriores a la comercialización.

<u>Uso en poblaciones especiales</u>

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con JULVELIN han llevado a cabo en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predicativo de JULVELIN respuesta humana durante el embarazo no es recomendable.

Madres durante la lactancia

No se sabe si es JULVELIN secreta en la leche humana. Por lo tanto, JULVELIN no debe ser tomado por mujeres en lactancia.

Uso Pediátrico

JULVELIN no ha sido estudiado en pacientes pediátricos menores de 12 años. No hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso de JULVELIN en los niños. Debe evitarse en los recién

nacidos debido al potencial de aumento de la bilirrubina libre, ictericia y desarrollo de kernicterus (daño cerebral causado por ictericia neonatal grave).Geriatric Use

Clinical studies of JULVELIN included significant number of patients aged 65 years and older which determined the resonance was similar to younger patients.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Experiencia clínica

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Cuando se toma como se recomienda en los ensayos clínicos controlados con placebo, los eventos adversos se informaron los siguientes (ver Tabla 3) para JULVELIN:

Table 3

		Summary of Adverse Reactions in case studies over 40 week trial with JULEVIN 440mg		
Adverse Event	**Placebo (N=348)**	**2 capsules /day (N=1400)**	**3 capsules /day (N=853)**	**4 capsules /day (N=472)**
Nausea	3.0%	2.0%	1.0%	3.0%
Vomitting	2.0%	2.0%	2.0%	3.0%
Headache	1.0%	2.0%	2.7%	2.4%
Skin Irritation	1.0%	3.0%	3.2%	2.9%
Facial Flushing	3.0%	3.0%	3.0%	4.0%
Loss os appetite	3.0%	2.0%	5.2%	6.8%
Abdominal tingling effect	2.0%	4.0%	2.0%	3.8%
Hypertension	3.0%	4.6%	2.8%	3.8%

La berberina se ha reportado que causa náuseas, vómitos, hipertensión (presión arterial alta), sensaciones anormales tales como entumecimiento u hormigueo, sin embargo, la evidencia clínica de estos efectos adversos no es prominente en la literatura. Casos de efectos adversos como irritación de la piel dolor de cabeza, enrojecimiento facial, dolor de cabeza, bradicardia (disminución del ritmo del corazón) también han sido reportados con el uso de la berberina. Debe usarse con precaución en pacientes con hipotensión(presión arterial baja), como la berberina puede tener efectos antihipertensivos.
Los pacientes con enfermedad cardiovascular también deben tomar precauciones comola berberina se ha asociado con el desarrollo de arritmias ventriculares en pacientes coninsuficiencia cardíaca congestiva. Aunque no se ha estudiado bien en humanos, la berberina puede teóricamente causar retrasos en el tiempo de tránsito intestinal o aumentar el riesgo de sangrado.
Los pacientes con leucopenia (anormalmente bajo de glóbulos blancos) debe usarse con precaución debido al potencial para el desarrollo de los síntomas de leucopenia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

JULVELIN puede contrarrestar o prevenir el latido del corazón irregular. Se recomienda precaución cuando se toma JULVELIN con otros agentes que alteran el ritmo cardíaco.
JULVELIN puede disminuir la eficacia de la tetraciclina, en teoría, JULVELIN puede disminuir la eficacia de otros agentes con actividad antibacteriana.
Bisulfato de berberina puede estimular la formación de plaquetas, y la berberina puede tener una acción antiheparin. Por lo tanto, la berberina puede interactuar con ciertos medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado, y reducir su eficacia. Algunos ejemplos incluyen aspirina, anticoagulantes ("adelgazantes de la sangre") como warfarina (Coumadin ®) o heparina, drogas anti-plaquetas como el clopidogrel (Plavix ®),y no esteroides anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) como ibuprofeno (Motrin ®, Advil ®) o naproxeno (Naprosyn ®, Aleve ®). Sin embargo, la berberina puede serhepatoprotectora (protección del hígado) cuando se administra antes de las dosis tóxicas de paracetamol.
JULVELIN puede disminuir los niveles de azúcar en sangre. Se recomienda precaucióncuando se usan medicamentos que pueden bajar el azúcar en la sangre. Los pacientes que toman medicamentos para la diabetes por vía oral o insulina deben ser vigilados de cerca por un profesional médico calificado, incluso un farmaceuta. Ajustes de la medicación puede ser necesaria.
JULVELIN puede disminuir el colesterol total y LDL, así como los triglicéridos. Se recomienda precaución en pacientes que toman cualquier agente para reducir el colesterol.
No puede ser aditivo hipotensor (baja la presión arterial) y bradicardia (disminución del ritmo del corazón) cuando se combina con JULVELIN agentes que reducen la presión arterial. Se recomienda precaución.
JULVELIN pueden modular la expresión y función de PGP-170 en células de hepatoma.En teoría, JULVELIN puede interactuar con agentes antineoplásicos.
La berberina y el sulfato de berberina tienen efectos anti-inflamatorios y puede interactuar con inhibidores COX-2. Medicamentos COX-2 inhibidores incluyen celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx ®).

ABUSO

Dosis únicas de hasta 7 gramos no han presentado más eventos adversos luego dosisnormal. De los estudios clínicos la probabilidad de sufrir una sobredosis es desconocida y es poco probable.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION

JULVELIN dosis inicial recomendada de 3 cápsulas al día y puede aumentarse hasta 4cápsulas en función del nivel de los niveles de azúcar.

SU USO CON ALIMENTOS

JULVELIN se puede tomar con o sin alimentos. La seguridad y eficacia de JULVELIN más de 3 años no se han determinado en este momento.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Geriatría

No necesario ajustar la dosis en pacientes> 65 años de edad.

PRESENTACION

JULVELIN es el color azul oscuro de gelatina dura cápsula que contiene polvo.
JULVELIN 500 mg cápsulas: Dark-azul de dos piezas N º 0 opacas de gelatina duracápsula. - Envase con 90 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Guárdela a 25 ° C (77 ° F) se permiten variaciones de 15 ° a 30 ° C (59 ° a 86 ° F) Mantenga el envase bien cerrado.
JULVELIN no debe utilizarse después de la fecha de caducidad dada estampado en laparte superior de la tapa de cada botella.

Distributed by:

FirstmedPharma

Firstmed Pharma, LLC
Dothan, AL 33601

325278

Revised NOV 2011

Copyright ©2003-2011 Firstmed Pharma, Inc. All Rights Reserved.