

XGF/GZR/GCHC/pgg  
Nº Ref.: RF579750/14

**CONCEDE A MERCK SHARP & DOHME (I.A.)  
LLC., EL REGISTRO SANITARIO Nº F-21603/14  
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO  
JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS  
RECUBIERTOS.**

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25419/14**  
Santiago, 16 de diciembre de 2014

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** La presentación de MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 52º del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto a granel por Patheon Puerto Rico Inc., Manatí, Puerto Rico; envasado, acondicionado y procedente de Merck Sharp & Dohme Farmacéutica Ltda., Campinas, S.P., Brasil y en uso de licencia de Merck Sharp & Dohme Corp., New Jersey, U.S.A.; el Certificado de Producto Farmacéutico correspondiente; el acuerdo de la Cuadragésimo Sexta Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Simplificados, de fecha 5 de diciembre de 2014; el Informe Técnico respectivo;

**CONSIDERANDO: PRIMERO:** Que todos los análisis mencionados en las Especificaciones de Producto Terminado aprobados con la presente resolución, son necesarios para evaluar la calidad del producto y que no presentan complejidad para su realización en las dependencias de los laboratorios externos de control de calidad, en convenio con el titular, u otros capacitados dentro del territorio nacional; **SEGUNDO:** Que en conformidad con la reglamentación sanitaria vigente al momento del ingreso de su solicitud, específicamente lo dispuesto en el título VI, párrafo noveno del D.S. Nº3/10 en sus artículos 167º, 169º y título VII del DS Nº3/10, párrafo primero en sus artículos 173º, 174º, 175º y 177º y párrafo segundo, en su artículo 178º, todos los titulares de registros sanitarios tienen la obligación de contar con un sistema de control de calidad que certifique el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado; **TERCERO:** Que el estudio de estabilidad presentado para el producto envasado en blister de PVC-PE-PVDC/AL, no cumple con la Res.Ex. 1773/06 al no presentar datos de estabilidad acelerada ni el estudio de comparabilidad entre ambos materiales de envase primario; **CUARTO:** Que el laboratorio farmacéutico declarado como re-acondicionador, de propiedad de Maquifarm Ltda., tiene la autorización de funcionamiento cancelada según Res.Ex. Nº780 del 3 de marzo de 2014; y,

**TENIENDO PRESENTE:** Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

## **R E S O L U C I Ó N**

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-21603/14, el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, a nombre de MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto a granel por Patheon Puerto Rico Inc., ubicado en State Road 670 Km.2,7, Manatí, Puerto Rico 00674; envasado primario, acondicionamiento secundario y procedencia de Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda., ubicada en Rúa 13 de Maio Nº1161, Campinas, Sao Paulo, Brasil y en uso de licencia de Merck Sharp & Dohme Corp., situado en Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A., en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado por Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC., ubicado en Av. Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, Las Condes, Santiago; almacenado y distribuido por la droguería de propiedad de Khuene+Nagel Ltda., ubicada en Carlos Fernández N°290, San Joaquín, Santiago. El re-acondicionamiento local lo efectuarán los laboratorios acondicionadores de propiedad Laboratorio Pharma Isa Ltda., ubicado en Alcalde Guzmán N°1420, Quilicura, Santiago y/o por Laboratorio Khuene+Nagel Ltda., situado en Carlos Fernández N°260, San Joaquín, Santiago, por cuenta de Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC., propietario del registro sanitario. El re-acondicionamiento local consistirá en transformar envases de Venta Público a otros de contenidos diferentes, o en envases de Muestra Médica; reestuchar, agregar mediante etiquetas autoadhesivas y/o inkjet en los envases primario o secundario, textos regulatorios autorizados en el registro sanitario y/o modificar el número de registro sanitario por el renovado; agregar la leyenda Muestra Médica Prohibida su Venta al envase secundario y/o incorporar un dígito diferenciador al lote original de cada unidad reacondicionada para la trazabilidad del producto; incorporar o reemplazar el folleto de información al paciente y/o agregar sello de seguridad al estuche, solo cuando proceda.

b) El principio activo METFORMINA CLORHIDRATO será fabricado por Farmhispania S.A., ubicada en C./ de l'Í de Maig 25, Barcelona, España; el principio activo SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO será fabricado por FIS-Fabbrica Italiana Sintetici S.P.A., ubicada en Viale Milano 26, 36075 Montecchio Maggiore, Vicenza, Italia, y/o por por MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC., ubicada en State Road N°2, Km. 56,7, Barceloneta, PR 00617 Puerto Rico, según los antecedentes acompañados con la solicitud.

c) Periodo de Eficacia Provisorio: 24 meses, Almacenado a no más de 30°C, para el producto envasado en blister de PVC-AL-POLIAMIDA(NYLON)/AL (ALU/ALU). 6 meses, almacenado a no más de 30°C, para el producto envasado en blister de PVC-PE-PVDC/AL.

Déjase establecido, que de acuerdo a lo señalado en el punto 4, numeral 5 de la Norma Técnica N° 129/12, deberá presentar los resultados del estudio de estabilidad a tiempo real, para respaldar el período de eficacia provisorio otorgado, en un plazo máximo de 2 años, a partir de la fecha de la presente resolución.

d) Presentaciones:

Venta Público: Caja de cartón plegadizo impreso, debidamente sellada, que contiene blister de PVC-PE-PVDC opaco blanco /AL, impreso, ó blister de PVC-AL-Poliamida/AL (ALU/ALU), impreso, con 1 a 90 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Caja de cartón plegadizo impreso, debidamente sellada, que contiene blister de PVC-PE-PVDC opaco blanco /AL, impreso, ó blister de PVC-AL-Poliamida/AL (ALU/ALU), impreso, con 1 a 90 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Caja de cartón plegadizo impreso, debidamente sellada, que contiene blister de PVC-PE-PVDC opaco blanco /AL, impreso, ó blister de PVC-AL-Poliamida/AL (ALU/ALU), impreso, con 1 a 500 comprimidos recubiertos, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Hipoglicemiantes orales en combinación.

Código ATC : A10BD07

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud y cumplir lo dispuesto en la Res.Ex.1597/06 del Instituto de Salud Pública de Chile.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "JANUMET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con metformina o sitagliptina sea apropiado. Importantes limitaciones de uso: Janumet no debe ser utilizado por pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC., se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuyendo debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en los Laboratorios Farmacéuticos de Control de Calidad de propiedad de M. Moll & Cía. Ltda., ubicado en José Ananías N°152, Macul, Santiago; Laboratorio de la Pontificia Universidad Católica de Chile ubicado en Av. Vicuña Mackenna N°4860, San Joaquín, Santiago y por M.L.E. Laboratorios Ltda., ubicado en Rodrigo de Araya N°1600, Ñuñoa, Santiago, según convenio notarial de prestación de servicios, quienes serán los responsables de la toma de muestras para analizar, sin perjuicio de la responsabilidad que le cabe a Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC., como propietario del registro sanitario.

8.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al distribuidor.

9.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

10.- MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

11.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

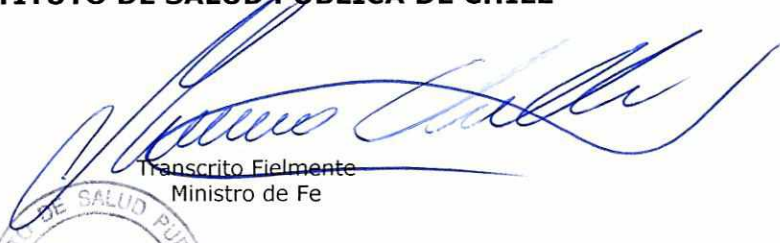
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



  
**Q.F. PAMELA MILLA NANJARÍ**  
**JEFA (TP) DEPARTAMENTO**  
**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
UCD



  
Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

Nº Ref.: RF579750/14  
XGF/GZR/GCHC/pgg

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25419/14**

Santiago, 16 de diciembre de 2014

**"JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS"**

**Registro ISP Nº F-21603/14**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

**Núcleo:**

|                                                                           |            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| Sitagliptina fosfato monohidrato<br>(equivalente a 50 mg de Sitagliptina) | 64,250 mg  |
| Metformina clorhidrato                                                    | 850,000 mg |
| Celulosa microcristalina                                                  | 96,640 mg  |
| Povidona                                                                  | 78,190 mg  |
| Estearil fumarato de sodio                                                | 22,340 mg  |
| Lauril sulfato de sodio                                                   | 5,590 mg   |

**(1) Recubrimiento:**

(2) Recubrimiento polimérico Opadry II, Rosa 85F94182 27,93 mg

(1) c.s. para alcanzar las cantidades de recubrimiento declaradas.

(2) Composición del recubrimiento polimerico Opadry II, Rosa 85F94182:

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio  
Macrogol  
Talco  
Óxido de hierro, rojo  
Óxido de hierro, negro

Materia prima utilizada y posteriormente eliminada durante el proceso de fabricación:  
Agua purificada



Nº Ref.: RF579750/14  
XGF/GZR/GCHC/pgg

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25419/14**

Santiago, 16 de diciembre de 2014

**"JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS"**  
**Registro ISP Nº F-21603/14**

Clave de fabricación del producto es: LI 027

Interpretación de la clave : Clave alfanumerica compuesta de 5 caracteres asignados de forma automatica por el sistema MRP:

- 1) Primer digito: digito alfabetico secuencial, refiriendose al año de manufactura, comenzando con la letra A que representa 1999,
- 2) Segundo digito: digito alfabetico secuencial que representa el mes de manufactura comenzando por la letra A para enero y terminando con la letra L para diciembre,
- 3) Tercer digito: secuencia numerica correlativa por mes definida por orden de trabajo comenzando por el 001.



# ENTREGA DE DOCUMENTOS

FECHA 23/12/14

NOMBRE DE LA EMPRESA Merck Sharp

RETIRADO POR: Juan José Ovalle

RUT: 7676997-0 FIRMA: [Signature]

TELEFONO: 2077800

## DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

REF. RES 579704 ✓ Res/Cer/Ofic/Guía 25401 C/A

REF. RES 579750 ✓ Res/Cer/Ofic/Guía 25419 C/A

REF. RES 579752 ✓ Res/Cer/Ofic/Guía 25434 C/A

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

REF..... Res/Cer/Ofic/Guía.....

Entregado por .....



DUPLICADO CLIENTE

GZR/YHN/pgg  
Nº Ref.:MA781846/16

**MODIFICA A MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC,  
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO JANUMET  
50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGISTRO  
SANITARIO Nº F-21603/14**

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 18388/16**  
Santiago, 2 de septiembre de 2016

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la presentación de Merck Sharp & Dohme (i.A.) Llc , por la que solicita **modificación del período de eficacia** para el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario NºF-21603/14; el Informe Técnico Nº 2276, emitido por la Unidad de Metodologías Analíticas; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- **AUTORIZÁSE** para el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº F-21603/14, concedido a Merck Sharp & Dohme (i.A.) Llc, un Período de eficacia de:

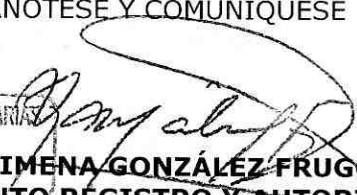
24 meses a no más de 30°C para el producto envasado en caja de cartón plegadizo impreso, que contiene blister impreso de PVC-PE-PVDC opaco blanco/Al ó PVC-Al-poliamida/Al (Alu/Alu), más folleto de información al paciente, todo debidamente sellado y rotulado.

2.- El nuevo período de eficacia aprobado deberá consignarse claramente en los rótulos del producto, indicando como "Fecha de Vencimiento", el mes y año de expiración de la eficacia del producto, en todas las series o lotes que se fabriquen con posterioridad a la presente resolución.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

4.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

  
JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
**XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE**  
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
UCD



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe



## ENTREGA DE DOCUMENTOS

Versión 2

Ult. Versión  
05/04/2016

SECCIÓN  
GESTIÓN DE TRAMITES

RG - 05 - IT - 664 - 00 - 001

1 de 1

FECHA:

12/09/16

NOMBRE DE LA EMPRESA:

MERCIC SHARP.

RETIRADO POR:

Juan Díaz Cerna

RUT:

7606994-5

FIRMA:

TELEFONO:

22(1080000)

### DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

REF: AC810372 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18538

REF: AC810069 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18529

REF: AC809976 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18532

REF: MA770594 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18154

REF: MA781846 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18388

REF: MA782156 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

17343 C117

REF: C809192 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

1554

REF: AC810129 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

18475

REF: 9053116 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

3726

REF: 9054116 ✓ RES/CER/OFIC/GUIA

3727

OTROS:

ENTREGADO POR:

Montserrat Becerra C.

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

---

**ESTUCHE VENTA PÚBLICO**

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL

Comprimidos Recubiertos

X comprimidos recubiertos

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50 mg

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/poliethylenglicol 3350, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, c. s.

Almacenar a no más de 30 °C.

Dosis: La que el médico señale. No exceder la dosis prescrita.

Mantenga fuera del alcance y de la vista de los niños.

No administrar durante el embarazo ni la lactancia, ni en caso de alergia a los componentes de la fórmula.

Fabricado por: PATHEON PUERTO RICO INC., Manatí Site, Road 670, Km 2,7, Manatí, Puerto Rico.

Envasado y **acondicionado** por: MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA., Rua 13 de Maio, 1161, Distrito de Sousas, Campinas, Sao Paulo, Brasil.

Importado por: MERCK SHARP &amp; DOHME (I.A.) LLC, Av. Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, Piso 8°, Las Condes, Santiago.

Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda., Carlos Fernández N° 290, San Joaquín, Santiago.

En uso de licencia de Merck Sharp &amp; Dohme Corp., una subsidiaria de Merck &amp; Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.

Reg. I.S.P. N° F-XXXX

R = Receta Simple. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

Para consultas, marque 800 20 44 55 ó (02) 269 433 55 desde celulares.

Serie:

Fab.:

Exp.:

|                                                |                |
|------------------------------------------------|----------------|
| <b>INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE</b>     |                |
| AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS               |                |
| SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS |                |
| OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES      |                |
| <b>17 DIC. 2014</b>                            |                |
| N° Ref.:                                       | RF579750/14    |
| N° Registro:                                   | F-21.603/14    |
| Firma Profesional:                             | <i>[Firma]</i> |

REF.RF579750/14

REG.ISP N°F-21.603/14

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

BLISTER VENTA PÚBLICO

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL  
Comprimidos Recubiertos

Reg. I.S.P. N° F-XXXXX

Serie:

Exp.:

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

17 DIC. 2014

N° Ref.:

N° Registro:

Firma Profesional:

RF579750/14

F-21-603/14

*[Firma]*

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****ESTUCHE MUESTRA MÉDICA**

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL

Comprimidos Recubiertos

X comprimidos recubiertos

MUESTRA MÉDICA PROHIBIDA SU VENTA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50 mg

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/poliethylenglicol 3350, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, c. s.

Almacenar a no más de 30 °C.

Dosis: La que el médico señale.No exceder la dosis prescrita.

Mantenga fuera del alcance y de la vista de los niños.

No administrar durante el embarazo ni la lactancia, ni en caso de alergia a los componentes de la fórmula.

Fabricado por: PATHEON PUERTO RICO INC.,Manatí Site, Road 670, Km 2,7 , Manatí, Puerto Rico.

Envasado **y acondicionado** por: MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA., Rua 13 de Maio, 1161,Distrito de Sousas, Campinas, Sao Paulo, Brasil.

Importado por: MERCK SHARP &amp; DOHME (I.A.) LLC,Av. Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, Piso 8°,Las Condes, Santiago.

Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda., Carlos Fernández N° 290,San Joaquín, Santiago.

En uso de licencia de Merck Sharp &amp; Dohme Corp., una subsidiaria de Merck &amp; Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.

Reg. I.S.P. N° F-XXXX

R = Receta Simple. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

Para consultas, marque 800 20 44 55 ó (02) 269 433 55 desde celulares.

Serie:

Fab.:

Exp.:

|                                                |             |
|------------------------------------------------|-------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE            |             |
| AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS               |             |
| SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS |             |
| OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES      |             |
| 17 DIC. 2014                                   |             |
| N° Ref:                                        | RF579750/14 |
| N° Registro:                                   | F-21-603/14 |
| Firma Profesional:                             | LA          |

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**BLISTER MUESTRA MÉDICA**

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL

Comprimidos Recubiertos

**MUESTRA MÉDICA**  
**PROHIBIDA SU VENTA**

Reg. I.S.P. N° F-XXXXX

Serie:

Exp.:

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

17 DIC. 2014

N° Ref.:

RF579750/14

N° Registro:

F-21-603/14

Firma Profesional:

*[Firma]*

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****ESTUCHE ENVASE CLINICO**

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL

Comprimidos Recubiertos

X comprimidos recubiertos

ENVASE CLÍNICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASITENCIALES

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sitagliptina (como fosfato monohidrato) 50 mg

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/poliethylenglicol 3350, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, c. s.

Almacenar a no más de 30 °C.

Dosis: La que el médico señale.No exceder la dosis prescrita.

Mantenga fuera del alcance y de la vista de los niños.

No administrar durante el embarazo ni la lactancia, ni en caso de alergia a los componentes de la fórmula.

Fabricado por: PATHEON PUERTO RICO INC.,Manatí Site, Road 670, Km 2,7 , Manatí, Puerto Rico.

Envasado **y acondicionado** por: MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA., Rua 13 de Maio, 1161,Distrito de Sousas, Campinas, Sao Paulo, Brasil.

Importado por: MERCK SHARP &amp; DOHME (I.A.) LLC,Av. Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, Piso 8°,Las Condes, Santiago.

Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda., Carlos Fernández N° 290,San Joaquín, Santiago.

En uso de licencia de Merck Sharp &amp; Dohme Corp., una subsidiaria de Merck &amp; Co. Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.

Reg. I.S.P. N° F-XXXX

R = Receta Simple. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

Para consultas, marque 800 20 44 55 ó (02) 269 433 55 desde celulares

Serie:

Fab.:

Exp.:

|                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE<br>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS<br>SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS<br>OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES |
| 17 DIC. 2014                                                                                                                                                           |
| N° Ref: RF579750/14                                                                                                                                                    |
| N° Registro: F-21.603/14                                                                                                                                               |
| Firma Profesional:                                                                |

REF.RF579750/14

REG.ISP N°F-21.603/14

**ROTULADO GRÁFICO**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

BLISTER ENVASE CLÍNICO

MSD

**JANUMET 50/850**

SITAGLIPTINA/METFORMINA CLORHIDRATO

VÍA ORAL

Comprimidos Recubiertos

~~50/500~~

~~ENVASE CLINICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES~~

Reg. I.S.P. N° F-XXXXX

Serie:

Exp.:

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

17 DIC. 2014

N° Ref.: RF579750/14  
N° Registro: F-21-603/14  
Firma Profesional: A

MSD  
Mariano Sánchez Fontecilla 310  
piso 8. Las Condes  
Santiago  
Chile  
T: 56 2 655 8800

[www.msdchile.cl](http://www.msdchile.cl)



A quien corresponda  
**PRESENTE**

**Ref. Resolución sanitaria de funcionamiento de Merck Sharp Dohme (I.A.) LLC  
otorgada por SEREMI - Licitaciones**

De mi consideración:

Por medio de la presente, nos permitimos enviar a usted Res. N° 5501 del 23 de enero de 2014 y Res. N° 43282 del 01 de Octubre de 2008 emitida por el SEREMI, la que autoriza el cambio de dominio a Merck Sharp & Dohme Chile Ltda. y las instalaciones de la droguería "Schering-Plough", respectivamente; hoy propiedad de la primera, empresa que fue adquirida por Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC tras fusión corporativa mundial; por lo tanto, dicho establecimiento es propiedad de esta última.

Cabe destacar, que Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC, no cuenta con autorización de este tipo por parte del SEREMI bajo la razón social de la misma, toda vez que distribuye sus productos lo hace por medio de la droguería Kuehne + Nagel Ltda. la que se encuentra autorizada por el SEREMI por Res. 7268 del 17 de Mayo de 2012 y Res. N° 15490 del 05 de Octubre de 2012, adjuntas a la presente; esto además, en conformidad a lo autorizado en los respectivos registros sanitarios.

En espera de una favorable acogida, saluda atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carlos Dufeu T.', is written over a light blue circular stamp.

Carlos Dufeu T.  
Director Técnico  
MSD (I.A) Corp  
[carlos.dufeu@merck.com](mailto:carlos.dufeu@merck.com)

V.1-201504



3824/17

Nº 005501

Cod. 661/2014 – 2650/2014

Ingr. Nº 30458/2013 – 1858/2014

RZP/MRC/JCC

Santiago, 23 ENE 2014

VISTOS:

Estos antecedentes; la presentación Nº 30458 de 2 de julio de 2013, de Droguería Schering-Plough Compañía Limitada, R.U.T. Nº 80.865.300-1, representada por don Jaime Muñoz Reveco R.U.N. Nº 14.326.176-K, ambos domiciliados para estos efectos en calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, piso 8, comuna de Las Condes, mediante la cual solicita el cambio de dominio de la Droguería, ubicada en calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 810, bodega b, comuna de Las Condes; autorizada su traslado y funcionamiento por Resolución Nº 43282, de 01 de octubre de 2008, de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana; que en la revisión de los antecedentes acompañados por el requirente se constató que la dirección del establecimiento autorizado difiere en el contrato de arrendamiento, toda vez que en el citado documento se señala "calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 801, bodega b, comuna de Las Condes" y en la Resolución sanitaria Nº 43282/2008 se consigna "calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 810, bodega b"; Ord. Nº 6211/2013, de esta Autoridad Sanitaria Regional, en el que se le requirió al peticionario que acompañara los siguientes documentos: contrato de arriendo, carta de aceptación del cargo y copia del título profesional del director técnico del establecimiento, acreditar a que título se hará uso de la propiedad, y además, aclarar si requiere el cambio de dominio de las Resoluciones Nº 121/2000 y Nº 86/1999; Memorándum Nº 1879/2013, del Departamento Jurídico al Subdepartamento Profesiones Médicas y Farmacia, a través del cual se solicita revisar ficha técnica del establecimiento para verificar la existencia de error en la dirección, Memorándum Nº 243/2013 del Subdepartamento de Profesiones Médicas y Farmacia al Departamento Jurídico en el que se indica que según antecedentes de ficha técnica la dirección correcta es calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 801, bodega b, comuna de Las Condes. **Considerando** los hechos expuestos y antecedentes acompañados por la peticionaria, se procederá a modificar la Resolución Nº 43282/2008, en el sentido que se indicará en lo resolutivo del presente instrumento.

**Y teniendo presente** lo dispuesto en los artículos 7 y 122 del Código Sanitario; artículos 8 y siguientes del Decreto Supremo de Salud Nº 466/84, que aprobó el Reglamento de farmacias, droguerías, almacenes farmacéuticos, botiquines y depósitos autorizados, y en uso de las facultades que me confieren el Decreto con Fuerza de Ley Nº 1 de 2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Nº 2.763/79 y el Decreto Supremo Nº 136/04, del Ministerio de Salud, que aprobó el Reglamento Orgánico de dicha Secretaría de Estado, dicto la siguiente:

## R E S O L U C I Ó N

**1.- MODIFICASE** la Resolución Nº 43282, de 01 de octubre de 2008, de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana, que autorizó el traslado y funcionamiento de la "Droguería", ubicada en calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 810, bodega b, comuna de Las Condes, en el siguiente sentido:

- 1.1. El nuevo propietario de la droguería es **Merck Sharp & Dohme Chile Limitada**, representada por don **Jaime Muñoz Reveco**, ya singularizados.
- 1.2. El domicilio que efectivamente corresponde a la droguería es calle Mariano Sánchez Fontecilla Nº 310, oficina 801, bodega b, comuna de Las Condes.
- 1.3. **DEJASE** establecido que el horario de funcionamiento de la citada droguería será de lunes a jueves de 8:30 a 17:30 horas y los viernes de 8:30 a 16:00 horas.
- 1.4. **La Dirección Técnica** del citado establecimiento estará a cargo del Químico Farmacéutico, don **Carlos Dufeu Troncoso**, cédula de identidad Nº 10.297.416-6.

2.- **DEJASE ESTABLECIDO**, que la droguería no tiene medicamentos sujetos a control legal.

3.- **PREVIENESE** que el presente instrumento sólo tiene por objeto indicar el nombre del actual responsable de la actividad ya singularizada, la dirección en que efectivamente funciona la droguería, el nombre del director técnico del establecimiento, según lo indicado en los números precedentes, y en ningún caso autoriza las eventuales modificaciones estructurales o de funcionamiento que se hubieren introducido y que requieran de una nueva autorización.

4.- **TENGASE** la presente resolución como parte integrante de la **Resolución N° 43282, de 01 de octubre de 2008**, de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana y archívese una copia de ésta conjuntamente con aquella.

**ANÓTESE, NOTIFÍQUESE y COMUNIQUESE**

Según Resolución Exenta N° 96/96 del Ministerio de Salud

Por orden de la SEREMI Salud R.M.  
Según Resolución N° 157/10



**Q.F. LUISA GONZALEZ GODOY**  
**JEFA SUBDEPTO PROFESIONES MÉDICAS y FARMACIA**  
**SECRETARÍA REGIONAL MINISTERIAL DE SALUD**  
**REGION METROPOLITANA**

**Distribución:**

- Interesado (2)
- Depto Jurídico
- Subdepto. Profesiones Médicas y Farmacia
- Of. Partes y Archivo

**MYRIAM PEREIRA CID**  
**MINISTRO DE FE**

**VISTOS:**

La presentación N° 15259/08 de D. Frans Vincent Cromme, R.U.N. 22.186.799-8, Representante Legal de "Schering-Plough Compañía Limitada", R.U.T. 80.865.300-1, con domicilio en Burgos N° 80, comuna de Las Condes; por la que solicita autorización sanitaria para el traslado de la droguería "**Schering Plough**", de propiedad de la mencionada sociedad; la resolución exenta N° 712 del 13/10/04 del Servicio de Salud Metropolitano Oriente que autorizó la instalación y el funcionamiento de la droguería mencionada; el acta de visita inspectiva e informe favorable del 12/08/08 y 01/09/08 de la Unidad de Formalización del Subdpto. de Profesiones Médicas y Farmacia de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana; el comprobante de recaudación N° 0244863 del 25/04/08; y teniendo presente lo dispuesto en el Código Sanitario aprobado por D.F.L. N° 725/67 y normas legales y reglamentarias complementarias aplicables, D.S. 466/84 "Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos, Botiquines y Depósitos Autorizados", y en uso de las atribuciones que me confieren el D.L. N° 2763/79, el D.S. N° 136/04 del Ministerio de Salud, considerando la Resolución N° 520/96 de la Contraloría General de la República, dicto la siguiente:

**RESOLUCIÓN**

- 1.- **APRUEBASE** la instalación y **AUTORIZASE** el traslado de la droguería "**Schering Plough**", de propiedad de "Schering-Plough Compañía Limitada", representada por D. Frans Vincent Cromme, ambos ya individualizados, desde Burgos N° 80, comuna de Las Condes, a su nueva dirección **Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, oficina 810, bodega B, comuna de Las Condes.**
- 2.- **AUTORIZASE** el funcionamiento del establecimiento ya mencionado en **Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, oficina 810, bodega B, comuna de Las Condes.**
- 3.- **DÉJASE CONSTANCIA** de que las dependencias autorizadas no incluyen un sector habilitado para fraccionamiento de drogas a granel y de que al momento del traslado, la droguería no tiene existencias de productos psicotrópicos ni estupefacientes.

**EXENTA N° 43282**

**Santiago, 01/10/08**

4.- La Dirección Técnica del establecimiento continúa a cargo de **D. Marcia González Gallegos**, R.U.N. 5.213.493-5, químico farmacéutico.

5.- **Declárase vigente** en lo pertinente la resolución exenta N° 712 del 13/10/04 del Servicio de Salud Metropolitano Oriente que autorizó la instalación y el funcionamiento de la droguería.

6.- Cualquier modificación a los términos de la presente resolución, deberá ser comunicado por escrito a esta Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana, para su autorización.

7.- Notifíquese de la presente resolución por funcionarios de la Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana, Unidad de Formalización del Subdpto. de Profesiones Médicas y Farmacia.

REGÍSTRESE y COMUNÍQUESE.

Por orden del Secretario Regional Ministerial de Salud  
Según Resolución N° 00476 del 05/10/05

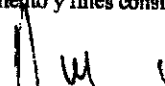


**DR. HÉCTOR LADISLAO ESTAY ESCUTI**  
**JEFE FORMALIZACIÓN**  
**PROFESIONES MÉDICAS Y FARMACIA**

**DISTRIBUCION:**

Interesado (2)  
Instituto de Salud Pública de Chile  
Dpto. de Rentas I. Municipalidad de Las Condes  
Unidad de Formalización (2)  
Unidad de Fiscalización Oriente  
Partes y archivo SEREMI

lo que transcribo a usted, para su  
conocimiento y fines consiguientes

  
**RUTH ARAYA SARRÍAS**  
MINISTRO DE FE (S)

SANTIAGO,

31.05.2012 001349

**VISTO, estos antecedentes,** la presentación de 18 de abril de 2012 de Jefe de Aseguramiento de la calidad de Bayer S.A., presentaciones de 09 y 25 de mayo 2012 de Gerente general y Jefe de aseguramiento de calidad de Kuenhe+ Nagel Ltda., por la cual informa que el laboratorio acondicionador y laboratorio externo de control de calidad de Bayer S.A., se ha entregado para explotación y administración a la sociedad Kuenhe+ Nagel Ltda, las Resoluciones N° 840 de 2/2/2001 y N° 11.300 de 21/12/2004, del Instituto de Salud Pública de Chile, Declaraciones juradas de director técnico, jefe de control de calidad y jefe de aseguramiento de calidad; Informe de Asesoría Jurídica que concluye que los antecedentes presentados por el laboratorio se ajustan a derecho, y,

**TENIENDO PRESENTE,** las disposiciones del Código Sanitario, Decreto con Fuerza de Ley N° 725, de 1967; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de uso humano, aprobado por el Decreto Supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud y en uso de las facultades que me otorgan el artículo 61° letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud, y de la Resolución N° 1741 de 1 de Octubre de 2007, dicto la siguiente:

### RESOLUCIÓN

- 1.- **AUTORIZASE** el cambio de razón social y funcionamiento del Laboratorio Farmacéutico Acondicionador y el Laboratorio Externo de Control de Calidad, ubicados en la ciudad de Santiago, calle Carlos Fernández N° 260, comuna de San Joaquín, que en adelante corresponderá a Kuehne+ Nagel Ltda..
- 2.- **DEJASE ESTABLECIDO** que los establecimientos antes mencionados son explotados y administrados por la Sociedad Kuehne+ Nagel Ltda., Rut.: 79.769.320-0.
- 3.- **ESTABLECESE** que las instalaciones físicas del laboratorio farmacéutico acondicionador y del Laboratorio externo de control de calidad corresponden exactamente a lo autorizado en Resolución N° 11.300 de 21/12/2004 y Resolución N° 840 de 2/2/2001, del Instituto de Salud Pública de Chile, respectivamente.
- 4.- **MANTENGASE** vigente todas las autorizaciones de claves y los convenios de control de calidad otorgados por el Instituto de Salud Pública de Chile a Bayer S.A., las que en adelante pertenecerán a Kuehne+ Nagel Ltda..
- 5.- **DEJASE CONSTANCIA** que el Laboratorio Farmacéutico acondicionador está autorizado para realizar estuchado y etiquetado de productos farmacéuticos. La Dirección Técnica del establecimiento será ejercida por la profesional Q.F. María Eugenia Schiappacasse R., y la jefatura de aseguramiento de calidad por Q.F. Ernesto Parodi R., La Jefatura de Control de Calidad y la Dirección Técnica del Laboratorio Externo de Control de Calidad será ejercida por Q.F. Gustavo Parra Neveu. El Laboratorio Externo de Control de Calidad, está autorizado para prestar servicios en la ejecución de análisis físicos, físico-químicos, espectrofotométricos, cromatográficos, ensayos de disolución, entre otros, de materias primas y productos farmacéuticos terminados.
- 6.- **DISPONESE** que los planos aprobados no podrán ser modificados sin autorización previa del Instituto de Salud Pública de Chile.
- 6.- **NOTIFIQUESE** la presente resolución, a los interesados, por un funcionario autorizado, del Departamento de Agencia Nacional de medicamentos.



ANOTESE Y COMUNIQUESE  
*[Signature]*  
Q.F. ELIZABETH ARMSTRONG GONZÁLEZ  
JEFE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**Distribución:**

- Jefe Depto. Agencia Nacional de Medicamentos
- Subdepto. Inspecciones (3) (para notificación)
- Gestión de trámites



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe  
*[Signature]*



Nº 15466/12

MAS/MRC/JCC

Nº 007268

SANTIAGO, 17 MAY 2012

## C E R T I F I C A D O

En atención a solicitud y antecedentes presentados, certifico que, para los efectos de fiscalización sanitaria y demás fines a que haya lugar, esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, ha procedido a registrar en la ficha técnica y/o antecedentes del respectivo establecimiento "**DROGUERIA**", ubicada en calle **Carlos Fernández Nº 920**, comuna de **San Joaquín**, autorizada la instalación y el funcionamiento por **Resolución Nº 9, de 14 de febrero de 2005**; y aprobada la modificación de la planta física por **Resolución Nº 13765, de 12 de marzo de 2012**, ambas de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana, el nombre de **KUEHNE + NAGEL LTDA., R.U.T. Nº 79.769.320-0**, representada por los señores **Ingo Goldhammer**, cédula de identidad de extranjería Nº 22.755.344-8 y don **Mario Corral Moreno**, R.U.N. Nº 8.664.271-9, actuando ambos conjuntamente o uno cualquiera de ellos conjuntamente con don **Thomas Von Der Heyden**, cédula de identidad de extranjería Nº 22.293.755-8, todos del mismo domicilio para estos efectos.

**La Dirección Técnica** del establecimiento estará a cargo de don **Ernesto Parodi Ramírez, RU.N. Nº 15.222.786-8, Químico Farmacéutico**.

Se previene que el presente documento sólo tiene por objeto certificar el nombre del actual responsable de la actividad ya singularizada, y en ningún caso autoriza las eventuales modificaciones estructurales o de funcionamiento que se hubieren introducido y que requieran de una nueva autorización.

Según Resolución Exenta Nº 96/96 del Ministerio de Salud

Por orden de la Secretaria Regional Ministerial de Salud,  
Según Resolución Nº 157/10 de esta Secretaría.



**JEFA SUBDEPTO. PROFESIONES MEDICAS y FARMACIA**  
**SECRETARIA REGIONAL MINISTERIAL DE SALUD**  
**REGION METROPOLITANA**

**Distribución:**

- Interesado (2)
- Departamento Jurídico
- Subdepto. Profesiones Médicas y Farmacia
- Oficina de Partes y archivo



N° 29272/12  
MAS/MRC/CJR

N° 015490

SANTIAGO, 05 OCT 2012

## C E R T I F I C A D O

En atención a solicitud y antecedentes presentados, certifico que, para los efectos de fiscalización sanitaria y demás fines a que haya lugar, esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, ha procedido a registrar en la ficha técnica y/o antecedentes del respectivo establecimiento: **DROGUERIA**, ubicada en calle **Carlos Fernández N° 290**, comuna de **San Joaquín**, autorizada la instalación y el funcionamiento por **Resolución N° 9, de 14 de febrero de 2005**; y aprobada la modificación de la planta física por **Resolución N° 13765, de 12 de mayo de 2012**, ambas emitidas por esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana, el nombre de **KUEHNE + NAGEL LTDA., R.U.T. N° 79.769.320-0**, representada por don **Ingo Goldhammer**, cedula de identidad de extranjería N° 22.755.344-8 y don **Mario Corral Moreno**, R.U.N. N° 8.664.271-9, actuando ambos conjuntamente o uno cualquiera de ellos conjuntamente con don **Thomas Von Der Heyden**, cedula de identidad de extranjería N° 22.293.755-8, todos del citado domicilio para estos efectos.

La Dirección Técnica del establecimiento estará a cargo de don **Ernesto Parodi Ramírez**, R.U.N. N° 15.222.786-8, **Químico Farmacéutico**.

**DÉJASE** sin efecto el **Certificado N° 007268**, de fecha **17 de mayo de 2012**, emitido por esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana.

Se previene que el presente documento sólo tiene por objeto certificar el nombre del actual responsable de la actividad ya singularizada, y en ningún caso autoriza las eventuales modificaciones estructurales o de funcionamiento que se hubieren introducido y que requieran de una nueva autorización.

Según Resolución Exenta N° 96/96 del Ministerio de Salud.

Por orden de la SEREMI Salud, R.M., según Resolución N° 157/2010.



**Q.F. LUISA GONZÁLEZ GODOY**  
**JEFA SUBDEPTO. PROFESIONES MÉDICAS Y FARMACIA**  
**SECRETARIA REGIONAL MINISTERIAL DE SALUD**  
**REGION METROPOLITANA**

**Distribución:**

- Interesado (2)
- Departamento Jurídico
- Subdepto. Profesiones Médicas y Farmacia
- Subdepto. Oficina de Partes y archivo

MSD  
Mariano Sánchez Fontecilla 310,  
piso 8. Las Condes  
Santiago  
Chile  
T: 56 2 655 8800

[www.msdschile.cl](http://www.msdschile.cl)



A quien corresponda  
**PRESENTE**

Ref. Resolución sanitaria de funcionamiento de Merck Sharp Dohme (I.A.) Corp.  
otorgada por SEREMI - Licitaciones

De mi consideración:

Por medio de la presente, nos permitimos enviar a usted Res. N° 43282 del 01 de Octubre de 2008 emitida por el SEREMI, la que autoriza la droguería "Schering-Plough" de propiedad de Schering Plough Cía Ltda, empresa que fue adquirida por Merck Sharp & Dohme (I.A.) Corp. tras fusión corporativa mundial; por lo tanto, dicho establecimiento es propiedad de la segunda.

Cabe destacar, que Merck Sharp & Dohme (I.A.) Corp., no cuenta con autorización de este tipo por parte del SEREMI bajo la razón social de la misma, toda vez que distribuye sus productos por medio de la droguería Kuehne + Nagel Ltda. la que se encuentra autorizada por el SEREMI por Res. 007268 del 17 de Mayo de 2012 y Res. N° 15490 del 05 de Octubre de 2012, adjuntas a la presente.

En espera de una favorable acogida, saluda atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Carlos Dufeu T.", is positioned above the typed name and title.

Carlos Dufeu T.  
Director Técnico  
MSD (I.A) Corp  
[carlos.dufeu@merck.com](mailto:carlos.dufeu@merck.com)

V.1-201302

**VISTOS:**

La presentación N° 15259/08 de D. Frans Vincent Cromme, R.U.N. 22.186.799-8, Representante Legal de "Schering-Plough Compañía Limitada", R.U.T. 80.865.300-1, con domicilio en Burgos N° 80, comuna de Las Condes; por la que solicita autorización sanitaria para el traslado de la droguería "**Schering Plough**", de propiedad de la mencionada sociedad; la resolución exenta N° 712 del 13/10/04 del Servicio de Salud Metropolitano Oriente que autorizó la instalación y el funcionamiento de la droguería mencionada; el acta de visita inspectiva e informe favorable del 12/08/08 y 01/09/08 de la Unidad de Formalización del Subdpto. de Profesiones Médicas y Farmacia de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana; el comprobante de recaudación N° 0244863 del 25/04/08; y teniendo presente lo dispuesto en el Código Sanitario aprobado por D.F.L. N° 725/67 y normas legales y reglamentarias complementarias aplicables, D.S. 466/84 "Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos, Botiquines y Depósitos Autorizados", y en uso de las atribuciones que me confieren el D.L. N° 2763/79, el D.S. N° 136/04 del Ministerio de Salud, considerando la Resolución N° 520/96 de la Contraloría General de la República, dicto la siguiente:

**RESOLUCIÓN**

- 1.- **APRUEBASE** la instalación y **AUTORIZASE** el traslado de la droguería "**Schering Plough**", de propiedad de "Schering-Plough Compañía Limitada", representada por D. Frans Vincent Cromme, ambos ya individualizados, desde Burgos N° 80, comuna de Las Condes, a su nueva dirección **Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, oficina 810, bodega B, comuna de Las Condes.**
- 2.- **AUTORIZASE** el funcionamiento del establecimiento ya mencionado en **Mariano Sánchez Fontecilla N° 310, oficina 810, bodega B, comuna de Las Condes.**
- 3.- **DÉJASE CONSTANCIA** de que las dependencias autorizadas no incluyen un sector habilitado para fraccionamiento de drogas a granel y de que al momento del traslado, la droguería no tiene existencias de productos psicotrópicos ni estupefacientes.

**EXENTA N° 43282**

**Santiago, 01/10/08**

4.- La Dirección Técnica del establecimiento continúa a cargo de **D. Marcia González Gallegos**, R.U.N. 5.213.493-5, químico farmacéutico.

5.-**Declárase vigente** en lo pertinente la resolución exenta N° 712 del 13/10/04 del Servicio de Salud Metropolitano Oriente que autorizó la instalación y el funcionamiento de la droguería.

6.- Cualquier modificación a los términos de la presente resolución, deberá ser comunicado por escrito a esta Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana, para su autorización.

7.- Notifíquese de la presente resolución por funcionarios de la Secretaría Regional Ministerial de Salud Región Metropolitana, Unidad de Formalización del Subdpto. de Profesiones Médicas y Farmacia.

REGÍSTRESE y COMUNÍQUESE.

Por orden del Secretario Regional Ministerial de Salud  
Según Resolución N° 00476 del 05/10/05

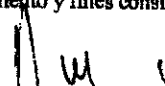


**DR. HÉCTOR LADISLAO ESTAY ESCUTI**  
**JEFE FORMALIZACIÓN**  
**PROFESIONES MÉDICAS Y FARMACIA**

**DISTRIBUCION:**

Interesado (2)  
Instituto de Salud Pública de Chile  
Dpto. de Rentas I. Municipalidad de Las Condes  
Unidad de Formalización (2)  
Unidad de Fiscalización Oriente  
Partes y archivo SEREMI

lo que transcribo a usted, para su  
conocimiento y fines consiguientes

  
**RUTH ARAYA SARRIAS**  
MINISTRO DE FE (S)



Nº 15466/12

MAS/MRC/JCC

Nº 007268

SANTIAGO, 17 MAY 2012

## C E R T I F I C A D O

En atención a solicitud y antecedentes presentados, certifico que, para los efectos de fiscalización sanitaria y demás fines a que haya lugar, esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, ha procedido a registrar en la ficha técnica y/o antecedentes del respectivo establecimiento "**DROGUERIA**", ubicada en calle **Carlos Fernández Nº 920**, comuna de **San Joaquín**, autorizada la instalación y el funcionamiento por **Resolución Nº 9, de 14 de febrero de 2005**; y aprobada la modificación de la planta física por **Resolución Nº 13765, de 12 de marzo de 2012**, ambas de esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana, el nombre de **KUEHNE + NAGEL LTDA., R.U.T. Nº 79.769.320-0**, representada por los señores **Ingo Goldhammer**, cédula de identidad de extranjería Nº 22.755.344-8 y don **Mario Corral Moreno**, R.U.N. Nº 8.664.271-9, actuando ambos conjuntamente o uno cualquiera de ellos conjuntamente con don **Thomas Von Der Heyden**, cédula de identidad de extranjería Nº 22.293.755-8, todos del mismo domicilio para estos efectos.

**La Dirección Técnica** del establecimiento estará a cargo de don **Ernesto Parodi Ramírez, RU.N. Nº 15.222.786-8, Químico Farmacéutico**.

Se previene que el presente documento sólo tiene por objeto certificar el nombre del actual responsable de la actividad ya singularizada, y en ningún caso autoriza las eventuales modificaciones estructurales o de funcionamiento que se hubieren introducido y que requieran de una nueva autorización.

Según Resolución Exenta Nº 96/96 del Ministerio de Salud

Por orden de la Secretaria Regional Ministerial de Salud,  
Según Resolución Nº 157/10 de esta Secretaría.



**JEFA SUBDEPTO. PROFESIONES MEDICAS y FARMACIA**  
**SECRETARIA REGIONAL MINISTERIAL DE SALUD**  
**REGION METROPOLITANA**

**Distribución:**

- Interesado (2)
- Departamento Jurídico
- Subdepto. Profesiones Médicas y Farmacia
- Oficina de Partes y archivo



N° 29272/12  
MAS/MRC/CJR

N° 015490

SANTIAGO, 05 OCT 2012

## C E R T I F I C A D O

En atención a solicitud y antecedentes presentados, certifico que, para los efectos de fiscalización sanitaria y demás fines a que haya lugar, esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, ha procedido a registrar en la ficha técnica y/o antecedentes del respectivo establecimiento: **DROGUERIA**, ubicada en calle **Carlos Fernández N° 290**, comuna de **San Joaquín**, autorizada la instalación y el funcionamiento por **Resolución N° 9, de 14 de febrero de 2005**; y aprobada la modificación de la planta física por **Resolución N° 13765, de 12 de mayo de 2012**, ambas emitidas por esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana, el nombre de **KUEHNE + NAGEL LTDA., R.U.T. N° 79.769.320-0**, representada por don **Ingo Goldhammer**, cedula de identidad de extranjería N° 22.755.344-8 y don **Mario Corral Moreno**, R.U.N. N° 8.664.271-9, actuando ambos conjuntamente o uno cualquiera de ellos conjuntamente con don **Thomas Von Der Heyden**, cedula de identidad de extranjería N° 22.293.755-8, todos del citado domicilio para estos efectos.

La Dirección Técnica del establecimiento estará a cargo de don **Ernesto Parodi Ramírez**, R.U.N. N° 15.222.786-8, **Químico Farmacéutico**.

**DÉJASE** sin efecto el **Certificado N° 007268**, de fecha **17 de mayo de 2012**, emitido por esta Secretaría Regional Ministerial de Salud, Región Metropolitana.

Se previene que el presente documento sólo tiene por objeto certificar el nombre del actual responsable de la actividad ya singularizada, y en ningún caso autoriza las eventuales modificaciones estructurales o de funcionamiento que se hubieren introducido y que requieran de una nueva autorización.

Según Resolución Exenta N° 96/96 del Ministerio de Salud.

Por orden de la SEREMI Salud, R.M., según Resolución N° 157/2010.



**Q.F. LUISA GONZÁLEZ GODOY**  
**JEFA SUBDEPTO. PROFESIONES MÉDICAS Y FARMACIA**  
**SECRETARIA REGIONAL MINISTERIAL DE SALUD**  
**REGION METROPOLITANA**

**Distribución:**

- Interesado (2)
- Departamento Jurídico
- Subdepto. Profesiones Médicas y Farmacia
- Subdepto. Oficina de Partes y archivo

PRS/DVM/jcs  
Nº Ref.:MT911829/17

**MODIFICA A MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC,  
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO JANUMET  
50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGISTRO  
SANITARIO Nº F-21603/14**

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 16872/18**  
Santiago, 17 de agosto de 2018

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la presentación de MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC, por la que solicita **aprobación de nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº F-21603/14; el acuerdo de la Quinta Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 17 de mayo de 2018; el Informe Técnico respectivo;

**CONSIDERANDO:** Que, ha sido demostrada la seguridad y eficacia de este producto farmacéutico en la modificación terapéutica aprobada; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- APRUÉBASE **nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº **F-21603/14**, inscrito a nombre de **MERCK SHARP & DOHME (I.A.) LLC**.

El nuevo esquema posológico aprobado consiste en: "Recomendaciones para uso en deterioro renal: Evalúe la función renal antes de iniciar JANUMET y periódicamente luego de haber iniciado la terapia.

JANUMET está contraindicado en pacientes con una frecuencia de filtración glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

JANUMET no está recomendado en pacientes con una eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> porque estos pacientes requieren una dosis menor de sitagliptina de la que está disponible en la combinación fija del producto de JANUMET.

Suspensión para procedimientos de imagenología de contraste yodado.

Suspenda JANUMET en el momento de, o antes de, un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con una eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con una historia de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará un contraste yodado intra-arterial. Reevalúe la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen, reinicie JANUMET si la función renal es aceptable."

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

**Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA**  
**JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS**  
**DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
UCD

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago  
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050  
Mesa Central: (56) 22575 51 01  
Informaciones: (56) 22575 52 01  
[www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe



## ENTREGA DE DOCUMENTOS

Versión 2

Ult. Versión  
05/04/2016

SECCIÓN  
GESTIÓN DE TRAMITES

RG - 05 - IT - 664 - 00 - 001

1 de 1

FECHA:

27/8/18

NOMBRE DE LA EMPRESA:

MECK SHARP

RETIRADO POR:

Rudy Miranda Alvarez

RUT:

14.088.353-6

FIRMA:

*[Signature]*

TELEFONO:

+569 50189958.-

### DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

- X REF: MT911832 RES/CER/OFIC/GUIA 16874 c/a
- X REF: MT911839 RES/CER/OFIC/GUIA 16877 c/a
- X REF: MT911834 RES/CER/OFIC/GUIA 16876 c/a
- X REF: MT911834 RES/CER/OFIC/GUIA 16875 c/a
- X REF: MT911830 RES/CER/OFIC/GUIA 16873 c/a
- X REF: MT911825 RES/CER/OFIC/GUIA 16869 c/a
- X REF: MT911824 RES/CER/OFIC/GUIA 16872 c/a

REF: RES/CER/OFIC/GUIA

REF: RES/CER/OFIC/GUIA

REF: RES/CER/OFIC/GUIA

OTROS:

ENTREGADO POR:

*[Signature]*

DUPLICADO CLIENTE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
SECCIÓN GESTIÓN DE TRAMITES  
CRISTINA FUENTES LEAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**JANUMET® Y JANUMET XR®**



Por favor lea cuidadosamente esta información antes de empezar a tomar su medicamento, incluso si usted acaba de renovar su prescripción. Parte de la información pudo haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha prescrito este medicamento solo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

**¿Qué es JANUMET Y JANUMET XR?**

JANUMET (sitagliptina/metformina clorhidrato, MSD) es un comprimido recubierto que contiene sitagliptina y clorhidrato de metformina como ingredientes activos:

- JANUMET 50 mg sitagliptina/ 500 mg metformina clorhidrato
- JANUMET 50 mg sitagliptina/ 850 mg metformina clorhidrato
- JANUMET 50 mg sitagliptina/ 1000 mg metformina clorhidrato

JANUMET debe tomarse dos veces al día.

JANUMET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada, MSD) es un comprimido recubierto que contiene sitagliptina y clorhidrato de metformina de liberación prolongada como ingredientes activos:

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

JANUMET XR debe tomarse una vez al día.

Además, JANUMET y JANUMET XR son comprimidos recubiertos que contienen los siguientes ingredientes inactivos:

JANUMET: ~~celulosa microcristalina, povidona, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, alcohol polivinílico dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

JANUMET XR: ~~povidona, hipromelosa, celulosa microcristalina (solo en JANUMET XR 50 mg/500 mg), dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, propil galato, macrogol, kaolin, cera carnauba, hiprolosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (solo en JANUMET XR 50/1000), colorante FD&C Azul N° 2.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

JANUMET y JANUMET XR son comprimidos recubiertos que contienen dos medicamentos de prescripción, sitagliptina (JANUVIA®) y metformina, la cual disminuye el azúcar en la sangre. La sitagliptina, un miembro de una clase de medicamentos llamados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) y la metformina, un miembro de la clase de medicamentos biguanidas, trabajan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La diabetes tipo 2 es también llamada diabetes mellitus no dependiente de insulina, o DMNDI.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- JANUMET y JANUMET XR disminuyen los niveles de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes tipo 2.
- JANUMET y JANUMET XR ayudan a mejorar los niveles de insulina después de una comida.
- JANUMET y JANUMET XR ayudan al cuerpo a responder mejor a la insulina que produce naturalmente.
- JANUMET y JANUMET XR disminuyen la cantidad de azúcar producida por el cuerpo.
- JANUMET y JANUMET XR son poco probable que causen niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglicemia).

**¿Por qué mi médico me ha prescrito JANUMET o JANUMET XR?**

Su médico le ha prescrito JANUMET o JANUMET XR, junto con dieta y ejercicio, para ayudar a disminuir su nivel de azúcar en la sangre.

**¿Qué es la diabetes tipo 2?**

La diabetes tipo 2 es una condición en la cual su cuerpo no produce suficiente insulina, y la insulina que produce su cuerpo no funciona tan bien como debería. Su cuerpo también puede producir demasiada azúcar. Cuando eso sucede, el azúcar se acumula en la sangre. Esto puede causarle problemas médicos graves.

El principal objetivo de tratar la diabetes es disminuir el nivel de azúcar en la sangre a niveles normales. Disminuyendo y controlando el azúcar en la sangre puede ayudar a prevenir o retardar las complicaciones de la diabetes, como problemas del corazón, problemas de los riñones, ceguera y amputación.

Los niveles altos de azúcar en la sangre pueden disminuirse con dieta y ejercicio y con ciertos medicamentos.

**¿Qué debo saber antes y mientras tomo JANUMET o JANUMET XR?**

**¿Quién no debe tomar JANUMET o JANUMET XR?**

**No debe tomar JANUMET si usted:**

- **tiene diabetes tipo 1.**
- **tiene severos problemas de riñón.**
- **tiene un problema cardíaco llamado insuficiencia cardíaca congestiva que es tratada con medicamentos.**
- **es alérgico a sitagliptina (JANUVIA®), clorhidrato de metformina o cualquier otro componente de JANUMET o JANUMET XR. Ver "¿Qué son JANUMET y JANUMET XR?" para una lista completa de todos los componentes de JANUMET y JANUMET XR.**
- **tiene condiciones llamadas acidosis metabólica o cetoacidosis diabética (incremento de las cetonas en la sangre o en la orina).**
- **va a obtener o recibir una inyección de un colorante o agente de contraste para un procedimiento de rayos X. Hable con su médico acerca de cuándo suspender JANUMET o JANUMET XR y cuándo reanudarlo.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**¿Qué debo decirle a mi médico antes y mientras tomo JANUMET o JANUMET XR?**

**Debe decirle a su médico si usted:**

- tiene severos problemas de riñón.
- tiene problemas de hígado.
- tiene problemas de corazón, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva.
- JANUMET/JANUMET XR toma mucho alcohol (se embriaga todo el tiempo o por períodos cortos).
- está embarazada o planea estar embarazada.
- está dando de lactar.
- tiene o ha tenido una reacción alérgica a sitagliptina (JANUVIA), metformina, JANUMET o JANUMET XR.
- está tomando medicamentos de prescripción.
- está tomando medicamentos de venta libre.
- está tomando suplementos herbarios.

**Mientras toma JANUMET o JANUMET XR**

Han sido reportados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes que reciben JANUMET o JANUMET XR. La pancreatitis puede ser una condición médica seria, potencialmente mortal. Deje de tomar JANUMET o JANUMET XR y llame a su médico si experimenta dolor estomacal severo y persistente, con o sin vómito, ya que puede tener pancreatitis.

Se han notificado casos de una reacción cutánea llamada penfigoide buloso que puede requerir tratamiento en un hospital en pacientes que reciben JANUMET o JANUMET XR. Dígale a su médico si usted desarrolla ampollas o la ruptura de su piel (erosión). Es posible que su médico le diga que deje de tomar JANUMET o JANUMET XR.

**Uso en niños**

JANUMET y JANUMET XR no han sido estudiados en personas menores de 18 años de edad.

**Uso en personas de edad avanzada**

JANUMET y JANUMET XR deben ser usados con precaución a medida que avanza la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y debe basarse en el monitoreo regular y cuidadoso de la función renal.

**Uso durante el embarazo y la lactancia**

Las mujeres que estén embarazadas o que planeen embarazarse deben consultar a su médico antes de tomar JANUMET o JANUMET XR. No se recomienda el uso de JANUMET o JANUMET XR durante el embarazo.

No se sabe si JANUMET o JANUMET XR pasan a la leche materna humana. Si usted está dando de lactar o planea hacerlo no debe tomar JANUMET o JANUMET XR.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

#### ¿Puedo tomar JANUMET o JANUMET XR con otros medicamentos?

JANUMET o JANUMET XR pueden afectar la actividad de otros medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar la actividad de JANUMET o JANUMET XR. Dígale a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando, incluyendo los de prescripción, los de venta libre y los suplementos herbarios.

#### ¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo JANUMET o JANUMET XR?

No hay información que sugiera que JANUMET o JANUMET XR afecte su capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria.

#### ¿Cómo debo tomar JANUMET o JANUMET XR?

- Tome JANUMET o JANUMET XR exactamente como se lo prescribió su médico. Su médico le informará cuantos comprimidos recubiertos de JANUMET o JANUMET XR tomar y con qué frecuencia debe tomarlos.
- Su médico puede necesitar incrementar su dosis para controlar su azúcar en la sangre.
- Su médico puede prescribir JANUMET o JANUMET XR junto con una sulfonilurea, una glitazona o insulina (otros medicamentos para reducir el azúcar en la sangre).
- Tome JANUMET dos veces al día con las comidas para disminuir su riesgo de malestar estomacal.
- Tome JANUMET XR una vez al día con alimentos, preferiblemente por la noche para reducir la probabilidad de un malestar estomacal.
  - Si toma JANUMET XR, trague los comprimidos enteros de JANUMET XR. No mastique, corte o aplaste los comprimidos. Informe a su médico si no puede tragar JANUMET XR entero.
  - Es posible que vea algo que se parezca a los comprimidos de JANUMET XR en sus heces (movimiento intestinal). Si usted ve los comprimidos en sus heces varias veces, consulte a su médico. No deje de tomar JANUMET XR sin consultar a su médico.
- Continúe tomando JANUMET o JANUMET XR por el tiempo que su médico se lo prescribió para que pueda continuar ayudando a controlar su azúcar en la sangre.

**Usted puede necesitar interrumpir JANUMET o JANUMET XR por un corto tiempo. Llame a su médico para solicitar instrucciones si usted:**

- tiene una condición que puede estar asociada con deshidratación (pérdida de gran cantidad de líquidos corporales), tal como si estuviera enfermo con vómito severo, diarrea o fiebre, o si usted toma líquidos en una cantidad mucho menor a la normal.
- planea realizarse una cirugía.
- va a obtener o recibir una inyección de un colorante o agente de contraste para un procedimiento de rayos x.

#### ¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Si ha tomado gran cantidad de JANUMET o JANUMET XR, contáctese con su médico o con un centro de control de intoxicaciones de inmediato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**¿Qué debo hacer si se me olvida una dosis?**

Si se le olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si no se acuerda hasta el tiempo de su siguiente dosis, salte la dosis olvidada y reanude su horario regular. No tome una dosis doble de JANUMET o JANUMET XR.

**¿Qué efectos indeseables puede tener JANUMET o JANUMET XR?**

En raros casos, la metformina, uno de los medicamentos en JANUMET y JANUMET XR, puede causar un efecto adverso serio llamado acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que puede causar la muerte y debe ser tratada en el hospital. La acidosis láctica es causada por una acumulación de ácido láctico en su sangre.

**Detenga la administración de JANUMET o JANUMET XR si usted presenta los siguientes síntomas de acidosis láctica:**

- se siente muy débil y cansado.
- tiene dolor muscular inusual (fuera de lo normal).
- tiene problemas al respirar.
- tiene dolor estomacal con náuseas y vómito, o diarrea.
- siente frío, especialmente en sus brazos y piernas.
- siente mareo o vértigo.
- tiene el latido cardíaco lento o irregular.
- su condición médica cambia repentinamente.

**Usted tiene un riesgo mayor de sufrir acidosis láctica si usted:**

- tiene problemas severos de riñón.
- Tiene problemas al hígado.
- tiene insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento con medicamentos.
- toma mucho alcohol (se embriaga todo el tiempo o por períodos cortos).
- tiene deshidratación (pérdida de gran cantidad de líquidos corporales). Esto puede ocurrir si usted está enfermo con fiebre, vómito o diarrea. La deshidratación puede ocurrir también si usted suda mucho con actividad o ejercicio y no toma suficientes líquidos.
- tiene ciertos exámenes de rayos x con colorantes inyectables o agentes de contraste.
- tiene una cirugía.
- tiene un ataque al corazón, infección severa o accidente cerebrovascular.

Los efectos adversos comunes en pacientes que toman metformina sola incluyen: diarrea, náuseas/vómitos, flatulencia, debilidad, indigestión, malestar abdominal y dolor de cabeza. Diarrea y náusea/vómito fueron vistos en pacientes tratados con productos con metformina de liberación prolongada.

Los efectos adversos comunes en pacientes que toman sitagliptina sola incluyen nariz tapada o con secreciones y dolor de garganta, infección de las vías respiratorias superiores y dolor de cabeza.

Los efectos adversos vistos en ensayos clínicos utilizando la combinación de sitagliptina y metformina (los medicamentos de JANUMET y JANUMET XR) fueron generalmente similares a los de la metformina tomada sola. La toma de JANUMET o JANUMET XR con las comidas puede ayudar a reducir los efectos adversos estomacales. Sin embargo, si usted tiene problemas estomacales inusuales y/o inesperados, hable con su médico. Los problemas estomacales que inician luego de comenzar el tratamiento pueden ser un signo de algo más serio.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cuando JANUMET o JANUMET XR es usado con una sulfonilurea o con insulina, puede ocurrir la disminución del azúcar en la sangre (hipoglucemia) debido a la sulfonilurea o a la insulina. Puede requerirse dosis bajas de la sulfonilurea o de insulina. Adicionalmente, cuando JANUMET o JANUMET XR es usado con una sulfonilurea, puede ocurrir estreñimiento.

Cuando JANUMET o JANUMET XR fue usado en combinación con rosiglitazona (glitazonas), se reportaron los siguientes efectos adversos: dolor de cabeza, bajo nivel de azúcar en la sangre (hipoglucemia), diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, náusea, tos, infección fúngica de la piel, hinchazón de las manos o de las piernas y vómitos.

Se han reportado efectos adversos adicionales en el uso general con JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina, uno de los medicamentos de JANUMET y JANUMET XR. Estos efectos adversos han sido reportados cuando JANUMET, JANUMET XR o sitagliptina han sido usados por sí mismos y/o con otros medicamentos para la diabetes:

- Reacciones alérgicas, que pueden ser graves, incluyendo erupción cutánea, urticaria e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta, que pueden causar dificultad para respirar o tragar. Si usted tiene una reacción alérgica, deje de tomar JANUMET o JANUMET XR y llame a su médico de inmediato. Su médico le puede prescribir un medicamento para tratar su reacción alérgica y un medicamento diferente para su diabetes.
- Inflamación del páncreas.
- Problemas renales (a veces requiriendo diálisis).
- Estreñimiento.
- Vómito.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Dolor en el brazo o en la pierna.
- Dolor de espalda.
- Picazón.
- Ampollas.

Otros efectos adversos no listados anteriormente también pueden ocurrir en algunos pacientes.

Hable con su médico o farmacéutico si usted desarrolla cualquier efecto adverso inusual, o si algún efecto adverso conocido no desaparece o empeora.

#### **¿Cómo puedo aprender más sobre JANUMET, JANUMET XR y sobre la diabetes?**

Puede obtener información adicional de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada.

#### **¿Durante cuánto tiempo debo conservar mi medicamento?**

No use este medicamento después del mes y año indicados por los cinco caracteres siguientes a EXP (o Cad:) en el empaque. Las primeras tres letras indican el mes y los últimos dos números indican el año.

#### **¿Cómo debo conservar JANUMET o JANUMET XR?**

Conservar JANUMET y JANUMET XR a una temperatura no mayor a 30°C.

JANUMET, JANUMET XR y todo medicamento deben conservarse fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE  
JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

¿Cuándo fue revisado este prospecto por última vez?

Este prospecto fue revisado por última vez en mayo 2017.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PC-MK0431A-T-122016

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

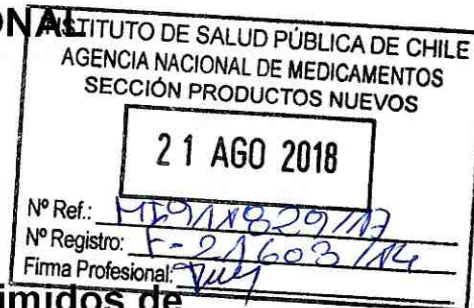
~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**

(sitagliptina/metformina clorhidrato)

Comprimidos Recubiertos

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**

(sitagliptina/metformina clorhidrato) Comprimidos de liberación prolongada)

**I. CLASE TERAPÉUTICA**~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** (sitagliptina/metformina clorhidrato) y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada) combinan dos agentes antihiperlipémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2: el sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y el metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** contienen sitagliptina y metformina clorhidrato. ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** comprimidos recubiertos consiste de sitagliptina y una formulación de liberación inmediata de metformina, y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** comprimidos recubiertos consiste de sitagliptina y una formulación de liberación prolongada de metformina.

*Sitagliptina*

El 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: el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés). Las incretinas son parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando las concentraciones sanguíneas de la glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, dando lugar a la reducción de la producción hepática de glucosa. Este mecanismo se diferencia del mecanismo visto con las sulfonilureas; las sulfonilureas causan la liberación de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos, lo que puede llevar a la hipoglicemia inducida por sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2 y

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4 y a concentraciones terapéuticas no inhibe las enzimas estrechamente relacionadas DPP-8 o DPP-9. La sitagliptina difiere en su estructura química y acción farmacológica de los análogos del GLP-1, insulina, sulfonilureas o meglitinidas, biguanidas, agonistas del receptor de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR $\gamma$ ), inhibidores de alfa-glucosidasa y análogos de la amilina.

*Metformina Clorhidrato*

La metformina es un agente antihiperglicémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de otras clases de agentes antihiperglicémicos 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. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglicemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en personas normales (excepto en circunstancias especiales, ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*) 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 de la insulina en plasma durante todo el día realmente pueden disminuir.

## II. INDICACIONES

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina sea apropiado.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** está indicado en adultos como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento con sitagliptina y metformina de liberación prolongada sea apropiado.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** no ha sido estudiado en pacientes con un historial de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un mayor riesgo para el desarrollo de pancreatitis durante el uso de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**.

## III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

*General:*

La dosificación de la terapia antihiperglicémica con ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de metformina. La terapia de combinación inicial o el mantenimiento de la terapia de combinación debe ser individualizada y se deja a la discreción del proveedor de la atención médica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET**, en general se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR debe administrarse una vez al día con una comida, de preferencia por la noche. La dosis debe intensificarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) debidos a la metformina. Además, la administración de ~~RISTABEN-MET~~ **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 tragarlos. Ha habido informes de ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR comprimidos disueltos de forma incompleta siendo eliminadas en las heces. No se sabe si este material visto en las heces contiene fármaco activo. Si un paciente informa de ver comprimidos repetidamente en las heces, el médico debe evaluar la adecuación del control glicémico (ver INFORMACIÓN PARA PACIENTES.)

*Recomendaciones para la Dosificación:*

La dosis inicial de ~~RISTABEN~~-**JANUMET** MET o ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR se debe basar en el régimen actual del paciente.

~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** se debe administrar dos veces al día con las comidas. ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** comprimidos recubiertos está disponible en las siguientes concentraciones:

50 mg sitagliptina/ 500 mg metformina clorhidrato  
50 mg sitagliptina/ 850 mg metformina clorhidrato  
50 mg sitagliptina/ 1000 mg metformina clorhidrato

~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR se debe administrar una vez al día con una comida, de preferencia por la noche. ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR comprimidos recubiertos están disponibles en las siguientes concentraciones:

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

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

*Como Terapia Inicial:*

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuya hiperglicemia no está controlada adecuadamente solo con dieta y ejercicio, la dosis diaria total inicial recomendada de ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato. Los pacientes con control glicémico inadecuado en estas dosis pueden ajustarse gradualmente para reducir los efectos secundarios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

gastrointestinales asociados con metformina, hasta la dosis máxima de metformina diaria recomendada de 2000 mg.

*Para pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia de metformina:*

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

*Para pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia de sitagliptina:*

Para pacientes controlados inadecuadamente con sitagliptina sola, la dosis inicial recomendada de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** es de 100 mg de sitagliptina y de 1000 mg de metformina clorhidrato. La dosis de metformina puede ser valorada como sea necesario para conseguir el control glicémico. Una escala gradual de la dosis para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con metformina deben ser considerados. Los pacientes que toman la monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada para la insuficiencia renal no deben cambiar a ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** (ver **CONTRAINDICACIONES**).

*Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:*

En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** puede ser iniciado en la dosis prescrita previamente de sitagliptina y metformina.

*Pacientes tratados con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina:*

Co-administración de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilureas) o insulina puede requerir dosis más bajas del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiperlipemiantes orales y cambiados a ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 debe hacerse con cuidado y con seguimiento apropiado, debido a que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

Recomendaciones para uso en deterioro renal:

Evalúe la función renal antes de iniciar ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** y periódicamente luego de haber iniciado la terapia.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** está contraindicado en pacientes con una frecuencia de filtración glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** no está recomendado en pacientes con una eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> porque estos pacientes requieren una dosis menor de sitagliptina de la que está disponible en la combinación fija del producto de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**RISTABEN MET JANUMET XR**

Iniciación de ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR en pacientes con una frecuencia de filtración glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. En los pacientes que toman ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR cuyo eGFR desciende después de 45 mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>, evaluar el beneficio y el riesgo de continuar la terapia y la dosis límite del componente sitagliptina a 50 mg una vez al día

**Suspensión para procedimientos de imagenología de contraste yodado**

Suspenda ~~RISTABEN MET~~ JANUMET en el momento de, o antes de, un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con una eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; en pacientes con una historia de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará un contraste yodado intra-arterial. Reevalúe la eGFR 48 horas después del procedimiento de imagen, reinicie ~~RISTABEN MET~~ JANUMET si la función renal es aceptable (ver PRECAUCIONES).

**IV. CONTRAINDICACIONES**

~~RISTABEN MET~~ JANUMET (sitagliptina/metformina clorhidrato) y ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada) están contraindicado en pacientes con:

1. Deterioro Renal Severo (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina, Deterioro Renal).
2. Hipersensibilidad conocida al sitagliptina, metformina clorhidrato o a cualquier otro componente de RISTABEN MET (ver **PRECAUCIONES**, *Sitagliptina*, *Reacciones de Hipersensibilidad* y **EFFECTOS SECUNDARIOS**, *Experiencia Post-comercialización*).
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la cetoacidosis diabética, con o sin coma.

~~RISTABEN MET~~ JANUMET y ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR deben discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste yodados, puesto que el uso de dichos productos puede resultar en alteración aguda de la función renal (ver **PRECAUCIONES**; *Metformina clorhidrato*).

**V. PRECAUCIONES**

~~RISTABEN MET~~ JANUMET y ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR

~~RISTABEN MET~~ JANUMET y ~~RISTABEN MET~~ JANUMET XR no deben usarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

**Pancreatitis:** Ha habido reportes de pancreatitis aguda, incluyendo hemorragias fatales y no fatales o pancreatitis necrotizante (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**), en pacientes que están tomando sitagliptina. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis después de discontinuar la sitagliptina. Si hay sospecha de pancreatitis, ~~RISTABEN MET JANUMET~~, ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR y otros productos medicinales 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 deterioro de la función renal. ~~RISTABEN MET JANUMET~~ y ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR está contraindicado en deterioro renal severo, pacientes con una eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**, **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**, Clorhidrato de metformina, acidosis láctica). ~~RISTABEN MET RISTABEN MET RISTABEN MET RISTABEN MET JANUMET~~.

Antes de iniciar la terapia con ~~RISTABEN MET JANUMET~~ o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR y en adelante al menos cada año, la función renal debe ser evaluada. 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 ~~RISTABEN MET JANUMET~~ o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR si se presenta evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina: Al igual que con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando se utilizaron sitagliptina y metformina en combinación con insulina o una sulfonilurea (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**). Por consiguiente, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina, podría ser considerada una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

*Sitagliptina*

Hipoglicemia en Combinación con una Sulfonilurea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de la terapia de combinación con agentes conocidos por no causar hipoglicemia (es decir, metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tizolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes tomando placebo. Como ocurre con otros agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con insulina o sulfonilurea (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS**). Por consiguiente, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o por insulina, podría ser considerada una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes de post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de ~~RISTABEN MET JANUMET~~ y ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que esas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar fiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses posteriores a la iniciación del tratamiento con sitagliptina, en algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad,

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

descontinúe ~~RISTABEN MET JANUMET~~ o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR, evalúe por otras causas potenciales para el evento e instituya tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **EFFECTOS SECUNDARIOS**, *Experiencia Post-comercialización*).

*Penfigoide buloso:* Se han notificado casos postcomercialización de penfigoide buloso con el uso de inhibidores de DPP-4, que requieren hospitalización. En los casos notificados, los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor de DPP-4. Diga a los pacientes que informen del desarrollo de ampollas u erosiones mientras reciben ~~RISTABEN MET JANUMET~~ o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR. Si se sospecha penfigoide buloso, se debe suspender ~~RISTABEN MET JANUMET~~ o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

*Metformina clorhidrato*

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 ~~RISTABEN MET JANUMET~~ (sitagliptina/metformina clorhidrato) o ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR (sitagliptina/metformina clorhidrato de liberación prolongada); cuando esto ocurre, es fatal en aproximadamente 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en la sangre ( $> 5$  mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del anión gap, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como la 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 metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes por año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes por año). En la exposición a metformina en más de 20.000 pacientes por año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Recomendaciones para uso en deterioro renal**). 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 con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por el uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un monitoreo cuidadoso de la función renal (ver **USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**, Clorhidrato de metformina). El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes  $\geq 80$  años de edad, 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de depurar el 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 metformina clorhidrato en el metabolismo del lactato. Además, la metformina debe discontinuarse temporalmente antes de cualquier estudio de radiocontraste 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, mialgias, dificultad para respirar, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede estar asociado hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe estar instruido para notificar inmediatamente al médico 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 son indicados, pH sanguíneo, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados al medicamento. 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 sobre el límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden ser explicados 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 de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presente evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

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

Hipoglicemia: La hipoglicemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias habituales 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 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 hipoglicémicos. La hipoglicemia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando medicamentos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: Se debe usar con precaución los medicamentos concomitantes que puedan afectar la función renal o resultar en un cambio hemodinámico significativo o que puedan interferir con la disposición de la metformina, tales como los medicamentos catiónicos que son eliminados por secreción tubular renal (ver **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**, *Metformina clorhidrato*).

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravasculares): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden producir una alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, en pacientes con una  $eGFR \geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, en pacientes con una historia de deterioro hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste intra-arterial yodado, debe discontinuarse temporalmente la administración de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderlo durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarlo solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y comprobada que está aceptable (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (shock) 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 pueden causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están en terapia con ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**, el medicamento debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y líquidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal haya sido evaluada como aceptable (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico, mientras están recibiendo ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**.

Insuficiencia hepática: Dado que la insuficiencia hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** deben evitarse generalmente en pacientes con evidencia de hepatopatía clínica o de laboratorio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Niveles de vitamina B<sub>12</sub>: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de Vitamina B<sub>12</sub> previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a una interferencia con la absorción de B<sub>12</sub> a partir del complejo del factor intrínseco-B<sub>12</sub>, es, sin embargo, muy raramente asociado con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o del suplemento de Vitamina B<sub>12</sub>. Se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual en los pacientes que toman ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**, y se debe investigar y manejar apropiadamente cualquier otra anormalidad aparente.

Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B<sub>12</sub> o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B<sub>12</sub>. En estos pacientes pueden ser útiles las mediciones de rutina de Vitamina B<sub>12</sub> en suero en intervalos de dos a tres años.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 bien controlado previamente con ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** que desarrolla anormalidades 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 es indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si ocurre acidosis de cualquier tipo, se debe detener inmediatamente la administración de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **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 es expuesto a estrés, tal como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede ocurrir la pérdida temporal del control glicémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** una vez resuelto el episodio agudo.

## **VI. EMBARAZO**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen terapia con ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** en mujeres embarazadas. ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**, como cualquier otro agente antihiperlipidémico oral, no están recomendados para usar durante el embarazo.

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** para evaluar los efectos en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

reproducción. Los siguientes datos están basados en los hallazgos en los estudios realizados con sitagliptina o metformina individualmente.

*Sitagliptina*

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos que recibieron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces respectivamente, la exposición humana basada en la dosis diaria recomendada para 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 basada en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). Ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, fueron observados 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.

*Metformina clorhidrato*

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 2000 mg basados en comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para metformina.

**VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA**

No se han realizado estudios en animales que están en período de lactancia con los componentes combinados de ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET o ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET XR. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina son excretadas en la leche de ratas que están dando de lactar. No se sabe si la sitagliptina se excreta en la leche humana. Por lo tanto, ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET o ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET XR no deben ser usados por una mujer que está dando de lactar.

**VIII. USO PEDIÁTRICO**

No se ha establecido la seguridad y efectividad de ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET o ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET XR en pacientes pediátricos menores de 18 años.

**IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

~~RISTABEN-MET~~ JANUMET y ~~RISTABEN-MET~~ JANUMET XR

Debido a que la sitagliptina y la metformina son excretadas principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal,

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** XR deben ser usados 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**, Monitoreo de la Función Renal).

*Sitagliptina*

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

*Metformina clorhidrato*

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.

**X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

*Sitagliptina y metformina*

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

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción con otros medicamentos con ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** XR, sitagliptina y metformina.

*Sitagliptina*

En estudios de interacción con otros medicamentos, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes: metformina, rosiglitazona, glibenclamida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Basados en estos datos, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP, CYP3A4, 2C8 o 2C9. Basados en los datos *in vitro*, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 o induzca el CYP3A4.

Se han realizado análisis farmacocinéticos de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Medicamentos concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que normalmente son administrados a los pacientes con diabetes tipo 2 que incluyen a los agentes reductores de colesterol (por ejemplo: estatinas, fibratos, ezetimiba), agentes anti-agregantes plaquetarios (por ejemplo: clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo: inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo: naproxeno, diclofenaco, celecoxib),

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

antidepresivos (por ejemplo: bupropión, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo: cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo: omeprazol, lansoprazol), y medicamentos para la disfunción eréctil (por ejemplo: sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio del pico del medicamento ( $C_{m\acute{a}x}$ , 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos incrementos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la glicoproteína P. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

*Metformina clorhidrato*

Glibenclamida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y glibenclamida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de glibenclamida, pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de glibenclamida y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción con otros medicamentos de dosis única de metformina-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos fueron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin un cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción con otros medicamentos de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y la vida media no fueron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen el clearance de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes involucrados en la eliminación renal de metformina (por ej. Transportadores multifármacos orgánico catiónicos – 2 [OCT2] / e inhibidores de extrusión de toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) pueden aumentar la exposición sistémica a metformina y pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante. ~~RISTABEN MET RISTABEN MET~~ **JANUMET**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Otros: Algunos medicamentos tienden a producir hiperglicemia y pueden ocasionar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de canales de calcio e isoniazida. Cuando dichos medicamentos son administrados a un paciente que está recibiendo ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** o ~~RISTABEN-MET~~ **JANUMET** XR, el paciente debe ser observado estrechamente para mantener el control glicémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no fue afectada 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 medicamentos 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.

## XI. EFECTOS SECUNDARIOS

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 secundarios reportados en pacientes que recibían la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada en pacientes que recibían la combinación de placebo y metformina.

### ***Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina***

#### *Terapia Inicial*

En la tabla 1 se muestran las reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes que recibieron terapia combinada (y mayores que las de los pacientes que recibieron placebo), procedentes de un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, de terapia inicial de sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina a 500 mg o 1000 mg dos veces al día.

| Tabla 1<br>Terapia inicial con Combinación de Sitagliptina y Metformina:<br>Reacciones Adversas Relacionadas Al Medicamento Reportadas en $\geq 1\%$ de los Pacientes que Recibieron la Terapia Combinada (y Mayores que las de los Pacientes que Recibieron Placebo) <sup>†</sup> |                         |                             |                                                  |                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Número de Pacientes (%) |                             |                                                  |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo                 | Sitagliptina<br>100 mg q.d. | Metformina<br>500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> | Sitagliptina<br>50 mg b.i.d. +<br>Metformina<br>500 o 1000 mg b.i.d. <sup>††</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N = 176                 | N = 179                     | N = 364                                          | N = 372                                                                            |
| Diarrea                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2 (1,1)                 | 0 (0,0)                     | 12 (3,3)                                         | 13 (3,5)                                                                           |
| Náusea                                                                                                                                                                                                                                                                             | 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)                                                                            |

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

|                 |         |         |         |         |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| Dolor de cabeza | 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 con Intención de tratar.

†† Datos agrupados para los pacientes que recibieron la dosis más baja y más alta de metformina.

#### *Terapia Combinada en adición a Metformina*

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas en el que se agregó sitagliptina a una terapia en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día y 237 pacientes fueron administrados placebo con metformina. La única reacción adversa relacionada con el medicamento que se reportó que ocurrió con una incidencia de  $\geq 1\%$  y mayor que el 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 los estudios controlados con placebo de terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de hipoglicemia (sin tener en cuenta la valoración de causalidad del investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación sitagliptina y metformina fue similar a la reportada para los pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de experiencias adversas gastrointestinales preespecificadas en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquella reportada para los pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

| Tabla 2<br>Hipoglicemia y Experiencias Adversas Gastrointestinales Pre-Especificadas (Sin Tener en Cuenta la Valoración de Causalidad del Investigador) Reportadas en Pacientes Que Recibieron Terapia Combinada† |                                                           |                          |                                    |                                                                |                                                   |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                   | Número de Pacientes (%)                                   |                          |                                    |                                                                |                                                   |                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                   | Estudio de Sitagliptina y Metformina como Terapia Inicial |                          |                                    |                                                                | Estudio de Sitagliptina como Adición a Metformina |                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                   | 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. †† | Placebo y Metformina $\geq 1500$ mg diariamente   | Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina $\geq 1500$ mg diariamente |
|                                                                                                                                                                                                                   | 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, Malestar Abdominal fue incluido con Dolor Abdominal.

†† Los datos agrupados para los pacientes que recibieron la dosis más baja y más alta de metformina.

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia se basaron en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; no se requirió una medición concurrente de glucosa.

#### *Sitagliptina en Combinación con Metformina y una Sulfonilurea*

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas con sitagliptina 100 mg diarios adicionados a un tratamiento en curso combinado con glimepirida  $\geq 4$  mg diarios y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

metformina  $\geq 1500$  mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y que ocurrieron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=113) fue hipoglicemia (sitagliptina, 13,8%; placebo 0,9%) y estreñimiento (1,7%, 0,0%).

***Sitagliptina en Combinación con Metformina y un Agonista PPAR $\gamma$***

En un estudio controlado con placebo de 100 mg diarios de sitagliptina adicionados a un tratamiento en curso combinado con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas mediante el punto de tiempo primario en la Semana 18 en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2,4%; placebo, 0,0%), diarrea (1,8%, 1,1%), náuseas (1,2%, 1,1%), hipoglicemia (1,2%, 0,0%), y vómito (1,2%, 0,0%). Mediante la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2,4%, 0,0%), hipoglicemia (2,4%, 0,0%) infección del tracto respiratorio superior (1,8%, 0,0%), náuseas (1,2%, 1,1%), tos (1,2%, 0,0%), infección fúngica de la piel (1,2%, 0,0%), edema periférico (1,2%, 0,0%) y vómito (1,2%, 0,0%).

***Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina.***

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionado al tratamiento de combinación en curso con metformina  $\geq 1500$  mg diarios y dosis-estable de insulina, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y que ocurrió con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10,9%; placebo, 5,2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que reciben sitagliptina como terapia adicional mientras se somete a la intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en  $\geq 1\%$  en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo y metformina fue el vómito (sitagliptina y metformina, 1,1%; placebo y metformina, 0,4%).

***Pancreatitis***

En un análisis agrupado de 19 ensayos clínicos doble ciego que incluyó datos de 10.246 pacientes aleatorios para recibir 100 mg de sitagliptina/ día (N=5429) o correspondientes al control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda sin adjudicación fue 0,1 por 100 pacientes-año en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-año para sitagliptina y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-año para el control). Ver también *TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular, a continuación.* (Ver **PRECAUCIONES. Pancreatitis.**)

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

***Reacciones Adversas Reportadas con Sitagliptina***



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

No se reportaron reacciones adversas relacionadas con el medicamento, que hayan ocurrido con una incidencia de  $\geq 1\%$  en pacientes que estaban recibiendo sitagliptina.

*Reacciones Adversas Reportadas con Metformina*

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

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

**TECOS Estudio de Seguridad Cardiovascular**

El Ensayo de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS, por sus siglas en inglés) incluyó 7.322 pacientes tratados con JANUVIA, 100 mg diarios (o 50 mg diarios si la tasa de filtración glomerular inicial estimada (TFGe) fue  $\geq 30$  y  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población con intención de tratar. Ambos tratamientos fueron agregados a la atención habitual dirigida a los estándares regionales para HbA1c y a los factores de riesgo CV. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes  $\geq 75$  años de edad (970 tratados con JANUVIA y 1.034 tratados con placebo). La incidencia global de los eventos adversos serios en los pacientes que recibieron JANUVIA fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes pre-especificada reveló incidencias similares entre los grupos incluyendo infecciones (18,4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con JANUVIA y 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes  $\geq 75$  años de edad fue generalmente similar a la población en general.

En la población con intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 2,7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglicemia severa fue 1,0% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de pancreatitis con adjudicación confirmada fue de 0,3% en los pacientes tratados con JANUVIA y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de malignidad con adjudicación confirmada fue de 3,7% en los pacientes tratados con JANUVIA y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

*Experiencia Post-comercialización*

Reacciones adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-comercialización de ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** o sitagliptina, uno de los componentes de RISTABEN MET. Estas reacciones han sido reportadas cuando ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET**, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** o sitagliptina han sido utilizados solos y/o en combinación con otros agentes

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

antihiperlipémicos. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar su frecuencia fiablemente o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Reacciones de Hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema, salpullido, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome Stevens-Johnson (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**, *Sitagliptina*, *Reacciones de Hipersensibilidad*); pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (ver **PRECAUCIONES**, *Pancreatitis*); Penfigoide buloso (ver **PRECAUCIONES**, *Penfigoide buloso*); empeoramiento de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda (a veces requiriendo diálisis); infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis; estreñimiento; vómito; dolor de cabeza; artralgia; mialgia; dolor en las extremidades; dolor de espalda; prurito.

#### Xia. Hallazgos De Pruebas De Laboratorio

##### *Sitagliptina*

La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo y metformina. Entre los estudios clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (aproximadamente 200 células/microlitro frente al placebo; media de referencia del recuento de leucocitos de aproximadamente 6600 células/microlitro) debido a un pequeño aumento en los neutrófilos. Esta observación fue vista en la mayoría pero no en todos los estudios. Este cambio en los parámetros de laboratorio no es considerado clínicamente relevante.

##### *Metformina clorhidrato*

En los ensayos clínicos controlados con metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B<sub>12</sub> en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a una interferencia con la absorción de Vitamina B<sub>12</sub> a partir del complejo factor intrínseco-B<sub>12</sub>; es, sin embargo, muy raramente asociada con anemia, y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o ~~del~~ con suplemento de Vitamina B<sub>12</sub>. (Ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*).

#### XII. SOBREDOSIS

##### *Sitagliptina*

Durante los ensayos clínicos controlados en pacientes sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina fueron generalmente bien toleradas. Se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, que 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 los estudios clínicos. En estudios de Fase I multidosis, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con sitagliptina con dosis de hasta 600 mg por día para periodos de hasta 10 días y 400 mg por día para periodos de hasta 28 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 (incluyendo la obtención de un electrocardiograma), e instaurar la terapia de apoyo si fuera necesario.

La sitagliptina es moderadamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente 13,5% de la dosis fue retirada durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. Se puede considerar la hemodiálisis prolongada si es clínicamente apropiada. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

*Metformina clorhidrato*

Ha ocurrido sobredosis de metformina clorhidrato, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se ha reportado hipoglicemia en aproximadamente 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el metformina clorhidrato. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver **PRECAUCIONES**, *Metformina clorhidrato*). 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 medicamento acumulado de pacientes en quienes se sospeche sobredosis de metformina.

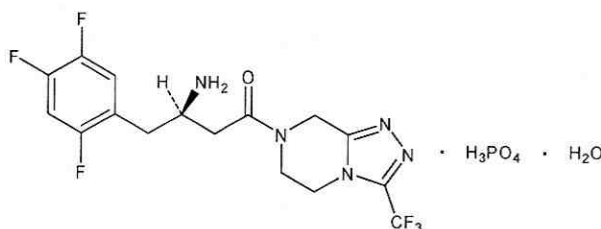
**XIII. DESCRIPCIÓN**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** Y ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** XR contiene sitagliptina y clorhidrato metformina.

*Sitagliptina*

El nombre químico de sitagliptina es 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina fosfato (1:1) monohidrato.

La fórmula empírica es  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  y el peso molecular es 523.32. La fórmula estructural es:

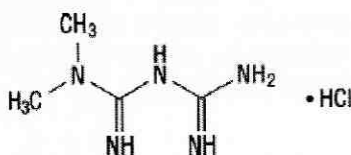


El fosfato de sitagliptina monohidratado es un polvo blanco a blanquecino, cristalino, no higroscópico. Es soluble en agua y N,N-dimetil formamida; ligeramente soluble en metanol; muy poco soluble en etanol, acetona, y acetonitrilo; e insoluble en isopropanol y acetato de isopropilo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

*Metformina Clorhidrato*

El clorhidrato de metformina (*N,N*-dimetilimidodicarbonimidico diamida clorhidrato) no está químicamente ni farmacológicamente relacionado a ninguna clase de agentes antihiper glucémicos. La fórmula estructural es como se muestra:



El clorhidrato de metformina es un compuesto blanco a blaquecino, con una fórmula molecular de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es soluble libremente en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El  $pK_a$  de metformina es 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es 6,68.

**XIV. COMPOSICIÓN****XIVa. Ingredientes activos**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** está disponible para la administración oral como comprimidos que contienen 64,25 mg de fosfato de sitagliptina monohidratado y metformina clorhidrato equivalente a: 50 mg sitagliptina como base libre y 500 mg de metformina clorhidrato (~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** 50 mg/500 mg) o 850 mg de metformina clorhidrato (~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** 50 mg/850 mg) o 1000 mg de metformina clorhidrato (~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** 50 mg/1000 mg).

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** consta de un núcleo de metformina de liberación prolongada recubierto con una capa de liberación inmediata de sitagliptina. La capa de sitagliptina se recubre con una película polimérica soluble que proporciona el enmascaramiento del sabor.

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** está disponible para administración oral en forma de comprimidos que contienen 64,25 mg de fosfato de sitagliptina monohidrato (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base libre) y, o bien 500 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** 50 mg / 500 mg), o 1000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** 50 mg / 1000 mg). Además, ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET XR** está disponible para la administración oral en forma de comprimidos que contienen 128,5 mg de monohidrato de fosfato de sitagliptina (equivalente a 100 mg de sitagliptina como base libre) y 1000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada (100 mg / 1000 mg).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**XIVb. Ingredientes inactivos****RISTABEN MET JANUMET**

Cada comprimido recubierto de ~~RISTABEN MET JANUMET~~ contiene los siguientes ingredientes inactivos: ~~celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio. Además la película de la cubierta contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

**RISTABEN MET JANUMET XR**

Todas las dosis de ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR contienen los siguientes ingredientes inactivos: ~~povidona, hipromelosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, galato de propilo, polietilenglicol, y Kaolín.~~ **RISTABEN MET JANUMET XR 50 mg / 500 mg contiene celulosa microcristalina como ingrediente inactivo adicional. Además, el recubrimiento de película contiene los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, FD & C Blue # 2 / Indigo Carmine Aluminum Lake y cera de carnauba. RISTABEN MET XR 50 mg / 1000 mg contiene el ingrediente inactivo adicional óxido de hierro amarillo.** **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

**XV. EFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR U OPERAR MAQUINARIAS**

No hay estudios con respecto al efecto de ~~RISTABEN MET JANUMET~~ y ~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR en la habilidad para conducir automóviles o manejar maquinarias. Sin embargo, cuando maneje u opere maquinarias tenga presente que se han reportado casos de mareos y somnolencia con sitagliptina.

**XVI. PRESENTACIÓN**

~~RISTABEN MET JANUMET~~ (sitagliptina /metformina clorhidrato) 50/500, 50/850 y 50/1000 está disponible en caja con 28 y 56 comprimidos recubiertos.

~~RISTABEN MET JANUMET~~ XR (sitagliptina /metformina) 50/500, 50/1000 y 100/1000 está disponible en caja con 28 (100/1000) y 56 (50/1000) comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

La presentación 50/500 no se encuentra disponible en el país.

**XVII. ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30 °C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**JANUMET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** - ~~RISTABEN MET~~ **JANUMET** XR (Res. 9162\_17, 9163\_17, 9164\_17  
- 9165\_17, 9166\_17)

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL  
USUARIO

MERCK SHARP & DOHME  
(I.A.) LLC.

**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**

JANUMET XR 50/850 COMPRIMIDOS  
RECUBIEROS

Nº REF: MT911829/17  
REGISTRO I.S.P. Nº F-21603/14

**SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS**