



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-245-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 12 de Enero de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000436-21-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000436-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SOTIL MET y nombre/s genérico/s SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 29/06/2022 10:34:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 06/12/2022 09:51:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 12/07/2021 13:08:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 12/07/2021 13:08:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 12/07/2021 13:08:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 17/12/2021 15:51:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 17/12/2021 15:51:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 17/12/2021 15:51:36 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000436-21-7

ML

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.01.12 16:20:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SOTIL MET
SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;
METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg.
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SOTIL MET
SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA
CLORHIDRATO 1000,000 mg.
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

SOTIL MET

SOTIL MET 50/500: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;

METFORMINA CLORHIDRATO 500,000 mg.

SOTIL MET 50/850: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;

METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg.

SOTIL MET 50/1000: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg

METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **SOTIL MET** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

SOTIL MET 50/500

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 500,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

SOTIL MET 50/850

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 850,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

SOTIL MET 50/1000

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio;

Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

¿Qué es SOTIL MET y para qué se usa?

SOTIL MET contiene dos medicamentos distintos, llamados sitagliptina y metformina.

- La sitagliptina pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4).
- La metformina pertenece a una clase de medicamentos denominados biguanidas.

Actúan conjuntamente para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes adultos con una forma de diabetes llamada “diabetes mellitus tipo 2”.

Este medicamento ayuda a aumentar los niveles de insulina producida después de una comida y reduce la cantidad de azúcar producida por su cuerpo.

Junto con la dieta y el ejercicio, este medicamento le ayuda a bajar su nivel de azúcar en la sangre. Este medicamento se puede usar sólo o con ciertos medicamentos para la diabetes (insulina, sulfonilureas o glitazonas).

¿Qué es la diabetes tipo 2?

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

Antes de usar SOTIL MET

No use SOTIL MET si

- Si tiene alergia a la sitagliptina, la metformina clorhidrato u otro componente de este medicamento.
- Si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que produce pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos) o ha padecido un coma diabético
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene una infección grave o está deshidratado.
- Si le van a hacer una radiografía para la que deben inyectarle un contraste. Necesitará dejar de tomar SOTIL MET en el momento de la radiografía y durante 2 o más días después tal como le indique su médico, dependiendo del funcionamiento de sus riñones.

- Si ha tenido recientemente un ataque al corazón o tiene problemas circulatorios graves, como “shock” o dificultades para respirar.
- Si tiene problemas de hígado (hepáticos).
- Si bebe alcohol en exceso (ya sea cada día o sólo de vez en cuando).
- Si se encuentra en periodo de lactancia.

No tome SOTIL MET si le afecta cualquiera de las circunstancias anteriores y consulte con su médico acerca de otras formas de controlar su diabetes. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SOTIL MET.

Tenga especial cuidado con SOTIL MET

Han sido comunicados casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con SOTIL MET.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SOTIL MET:

- Si padece o ha padecido una enfermedad del páncreas (como pancreatitis).
- Si padece o ha padecido cálculos biliares, adicción al alcohol o tiene los niveles en sangre muy altos de triglicéridos (un tipo de grasa). Estas condiciones médicas pueden incrementar su probabilidad de desarrollar pancreatitis.
- Si tiene diabetes tipo 1. Esta enfermedad también puede llamarse diabetes dependiente de insulina.
- Si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes con niveles altos de azúcar en sangre, rápida pérdida de peso, náuseas o vómitos).
- Si nota alguno de los siguientes síntomas: sentirse incómodo o con sensación de frío, náuseas, vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada. Uno de los ingredientes de SOTIL MET, la metformina clorhidrato, puede producir un efecto adverso raro pero grave llamado acidosis láctica (una acumulación de ácido láctico en la sangre) que puede producir la muerte. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. Si experimenta alguno de los síntomas de la acidosis láctica, deje de tomar SOTIL MET, y consulte con un médico inmediatamente.
- Si tiene o ha tenido una reacción alérgica a la sitagliptina, la metformina o SOTIL MET.
- Si a la vez que SOTIL MET está tomando una sulfonilurea o insulina, otros medicamentos para la diabetes, porque puede sufrir bajas de los niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Puede que su médico considere necesario reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina.

- Si se va a someter a una operación con anestesia general, espinal o epidural. Puede que tenga que dejar de tomar SOTIL MET un par de días antes y después de la operación.

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SOTIL MET.

Mientras se encuentre en tratamiento con SOTIL MET, su médico comprobará el funcionamiento de su riñón al menos una vez al año y lo hará con mayor frecuencia si tiene edad avanzada, si el funcionamiento de su riñón se encuentra en el límite de la normalidad o si existe el riesgo de que su riñón pueda empeorar.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que comente con su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos enumerados a continuación:

- Medicamentos (tomados por vía oral, inhalación o inyección) utilizados para tratar enfermedades que producen inflamación, como el asma y la artritis (corticosteroides).
- Medicamentos específicos para el tratamiento de la presión arterial elevada (inhibidores de la ECA).
- Medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos).
- Medicamentos específicos para el tratamiento del asma bronquial (simpaticomiméticos β).
- Agentes de contraste yodados o medicamentos que contengan alcohol.
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar problemas de estómago como cimetidina.
- Digoxina (para tratar el latido cardiaco irregular y otros problemas del corazón). Se puede necesitar comprobar el nivel de digoxina en su sangre si está tomando SOTIL MET.

¿Cómo usar SOTIL MET?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome un comprimido de SOTIL MET:

- Dos veces al día por vía oral.
- Con alimentos para reducir la probabilidad de que sienta molestias en el estómago.

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

Debe continuar con la dieta recomendada por su médico durante el tratamiento con este medicamento y tener cuidado de que la ingesta de hidratos de carbono se distribuya por igual durante el día.

Es poco probable que el tratamiento con este medicamento le produzca una bajada anormal del azúcar en sangre (hipoglucemia). Sin embargo, se puede producir una bajada del azúcar en sangre cuando este medicamento se toma junto con un medicamento que contenga sulfonilurea o con insulina, por lo que, es probable que su médico considere necesario reducir la dosis de su sulfonilurea o insulina.

En alguna ocasión, puede ser necesario que deje de tomar su medicación durante un período de tiempo corto. Pida instrucciones a su médico si:

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar este medicamento durante el embarazo o si se encuentra en periodo de lactancia.

Uso en niños

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben usar este medicamento. No se sabe si este medicamento es seguro y eficaz cuando se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en ancianos

Dado que los componentes de SOTIL MET, se eliminan fundamentalmente por riñón, se debe tener precaución en los ancianos debido a la reducción de la función renal con la edad.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han comunicado casos de mareos y somnolencia durante el tratamiento con sitagliptina, los cuales pueden afectar su capacidad para conducir y usar máquinas.

Asimismo, tomar este medicamento junto con los medicamentos llamados sulfonilureas o con insulina puede producir hipoglucemia, que puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas o trabajar sin un punto de apoyo seguro.

Toma conjunta de SOTIL MET con alimentos y bebidas

Toma de SOTIL MET con alcohol

Evite el alcohol mientras esté tomando SOTIL MET ya que el alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Uso apropiado del medicamento SOTIL MET

Si se olvidó de tomar SOTIL MET

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

Si interrumpe el tratamiento con SOTIL MET

Siga tomando SOTIL MET todo el tiempo que le indique su médico, para que le ayude a controlar el nivel de azúcar en la sangre. Si interrumpe el tratamiento con SOTIL MET, puede que su azúcar en sangre aumente de nuevo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

A tener en cuenta mientras toma SOTIL MET

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de tomar SOTIL MET y acuda al médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Dolor intenso y persistente en el abdomen (zona del estómago) que puede llegar hasta la espalda con o sin náuseas y vómitos, ya que estos pueden ser signos de una inflamación del páncreas (pancreatitis).

Pacientes que tomaban metformina (uno de los principios activos de SOTIL MET) han experimentado muy raramente (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) una

situación grave llamada acidosis láctica (demasiado ácido láctico en su sangre). Esto es más frecuente en personas cuyos riñones no funcionan adecuadamente. Si nota alguno de los siguientes síntomas, deje de tomar este medicamento y acuda rápidamente a su médico:

- Sentirse indispuesto (náuseas o vómitos), dolor de estómago (dolor abdominal), calambres musculares, pérdida inexplicable de peso, respiración agitada y sentirse incómodo o con sensación de frío.

Si usted tiene una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida), incluyendo erupción cutánea, urticaria, ampollas en la piel/descamación de la piel e hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente. Su médico le prescribirá un medicamento para tratar la reacción alérgica y le cambiará el medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Algunos pacientes que tomaban metformina han experimentado los siguientes efectos adversos después de comenzar el tratamiento con sitagliptina:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): nivel bajo de azúcar en sangre, náuseas, gases, vómito

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor de estómago, diarrea, estreñimiento, somnolencia.

Algunos pacientes han experimentado diarrea, náuseas, gases, estreñimiento, dolor de estómago o vómitos al comenzar el tratamiento con la combinación de sitagliptina y metformina (frecuencia clasificada como frecuente).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar este medicamento junto con una sulfonilurea tal como glimepirida:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): niveles bajos de azúcar en la sangre

Frecuentes: estreñimiento

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban este medicamento en combinación con pioglitazona:

Frecuentes: hinchazón de manos o piernas

Algunos pacientes presentaron los siguientes efectos adversos mientras tomaban este medicamento en combinación con insulina:

Muy frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre.

Poco frecuentes: sequedad de boca, dolor de cabeza.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos durante los estudios clínicos mientras tomaban sitagliptina sola (uno de los principios activos que contiene SOTIL MET) o durante el uso después de la aprobación de SOTIL MET o sitagliptina sola o con otros medicamentos para la diabetes:

Frecuentes: niveles bajos de azúcar en la sangre, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, congestión o mucosidad nasal y dolor de garganta, artrosis, dolor en el brazo o la pierna.

Poco frecuentes: mareos, estreñimiento, picazón.

Frecuencia no conocida: problemas de riñón (que en ocasiones requieren diálisis), vómitos, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, enfermedad intersticial de los pulmones, ampollas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos después de tomar metformina sola:

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y pérdida del apetito.

Estos síntomas pueden aparecer cuando usted empieza a tomar metformina y habitualmente desaparecen.

Frecuentes: sabor metálico

Muy raros: reducción de los niveles de vitamina B12, hepatitis (un problema del hígado), urticaria, enrojecimiento de la piel (erupción) o picazón.

¿Cómo conservar SOTIL MET?

- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de SOTIL MET de las que debiera

Si toma más de la dosis recetada de este medicamento, póngase en contacto con su médico o centro de toxicología inmediatamente. Vaya al hospital si usted tiene

síntomas de acidosis láctica tales como sensación de frío o malestar, náuseas o vómitos intensos, dolor de estómago, pérdida inexplicable de peso, calambres musculares o respiración agitada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

SOTIL MET

SOTIL MET 50/500: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;

METFORMINA CLORHIDRATO 500,000 mg

SOTIL MET 50/850: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;

METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg

SOTIL MET 50/1000: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg

METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

SOTIL MET 50/500

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 500,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 118,950 mg; Copovidona 56,000 mg; Crospovidona 48,000 mg; Estearato de magnesio 12,800 mg; Dióxido de Titanio 7,724 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 5,690 mg; Polietilenglicol 6000 2,440 mg; Talco 2,032 mg; Propilenglicol 1,138 mg; Povidona K-30 0,813 mg; Óxido de Hierro rojo 0,163 mg.

SOTIL MET 50/850

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 850,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 238,650 mg; Copovidona 94,500 mg; Crospovidona 81,000 mg; Estearato de magnesio 21,600 mg; Dióxido de Titanio 13,131 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 9,673 mg; Polietilenglicol 6000 4,148 mg; Talco 3,454 mg; Propilenglicol 1,935 mg; Povidona K-30 1,382 mg; Óxido de Hierro rojo 0,277 mg.

SOTIL MET 50/1000

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 216,750 mg; Copovidona 105,000 mg; Crospovidona 90,000 mg; Estearato de magnesio 24,000 mg; Dióxido de Titanio 15,448 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 11,380 mg; Polietilenglicol 6000 4,880 mg; Talco 4,064 mg; Propilenglicol 2,276 mg; Povidona K-30 1,626 mg; Óxido de Hierro rojo 0,326 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

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

INDICACIONES

SOTIL MET (sitagliptina/metformina Clorhidrato se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.

SOTIL MET se indica en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.

SOTIL MET se indica en combinación con pioglitazona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando la dieta y el ejercicio, y la terapia dual con metformina y pioglitazona no proporcionan un control glucémico adecuado.

SOTIL MET se indica en combinación con insulina premezclada o de acción larga/intermedia como un complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina e insulina premezclada o de acción larga/intermedia.

Pacientes geriátricos (mayor o igual a 65 años): SOTIL MET debe usarse con precaución en pacientes geriátricos. La sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón. Debido a que el envejecimiento puede asociarse con una función renal reducida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y habitual de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas, y Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menor a 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET no debe utilizarse en esta población.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Sitagliptina y Metformina Clorhidrato

SOTIL MET es la combinación de dos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: sitagliptina fosfato, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y el Metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas. SOTIL MET tiene como objetivo tres defectos centrales de la diabetes tipo 2 que son: disminución de la síntesis y la liberación de insulina, aumento de la producción de glucosa hepática y sensibilidad a la insulina disminuida.

Sitagliptina

La sitagliptina fosfato es un inhibidor oral activo de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) altamente selectivo, potente y activo por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una clase de agentes que actúan como potenciadores de las incretinas. Las incretinas son hormonas que incluyen al péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y al polipéptido insulínico (GIP) dependiente de la glucosa, se liberan en el intestino durante todo el día y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o se encuentran elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas por vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. La insuficiencia progresiva de las células beta es una característica de la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 mejora la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa y estimula la biosíntesis y la liberación de la insulina. Con niveles más altos de insulina, se mejora la captación de glucosa en los tejidos.

GLP-1 también reduce la secreción del glucagón proveniente de las células alfa pancreáticas. La disminución de las concentraciones de glucagón, junto con los niveles más altos de insulina, conduce a una menor producción de glucosa hepática, lo que resulta en una disminución de los niveles de glucemia. Cuando los niveles de glucemia son bajos, no se observa estimulación de la liberación de insulina y supresión de la secreción de glucagón por GLP-1. GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

La actividad de GLP-1 y GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para producir productos inactivos. La sitagliptina previene la hidrólisis de las hormonas incretinas mediante DPP-4, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al aumentar los niveles de incretina activa, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y disminuye los niveles de glucagón de una manera dependiente de la glucosa.

En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A1c (HbA1c) y a menores concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales. La sitagliptina demuestra selectividad para la enzima DPP-4 que, a concentraciones aproximadas a las terapéuticas, no inhibe la actividad de las enzimas DPP-8 o DPP-9 in vitro.

Metformina Clorhidrato

La metformina es una biguanida que produce un efecto antihiperglucemiante que solo se puede observar en el hombre o en el animal diabético y solo cuando hay secreción de insulina. La metformina, en dosis terapéuticas, no causa hipoglucemia cuando se usa sola en el hombre o en el animal no diabético, excepto cuando se usa una dosis casi letal. La metformina no tiene efectos en las células beta pancreáticas. El modo de acción de la metformina no se entiende completamente. Se ha postulado que la metformina podría potenciar el efecto de la insulina o que podría aumentar el efecto de la insulina en el sitio del receptor periférico. Este aumento de la sensibilidad parece seguir a un aumento en el número de receptores de insulina en las membranas de la superficie celular.

Farmacodinámica

Sitagliptina

En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de dosis orales únicas de sitagliptina conduce a la inhibición de la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas, lo que produce un aumento de 2 a 3 veces en los niveles circulantes de GLP-1 y GIP activos, un aumento de los niveles plasmáticos de insulina y péptido C, una disminución de las concentraciones de glucagón, una reducción de la glucosa en ayunas y una reducción de la oscilación de la glucosa después de una carga de glucosa oral o una comida.

En un estudio de pacientes con diabetes tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina en monoterapia, los niveles de glucosa monitoreados a lo largo del día fueron significativamente más bajos ($p < 0,001$) en pacientes que recibieron sitagliptina 100 mg una vez al día (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina en comparación con pacientes que recibieron placebo con metformina (consulte Figura 1).

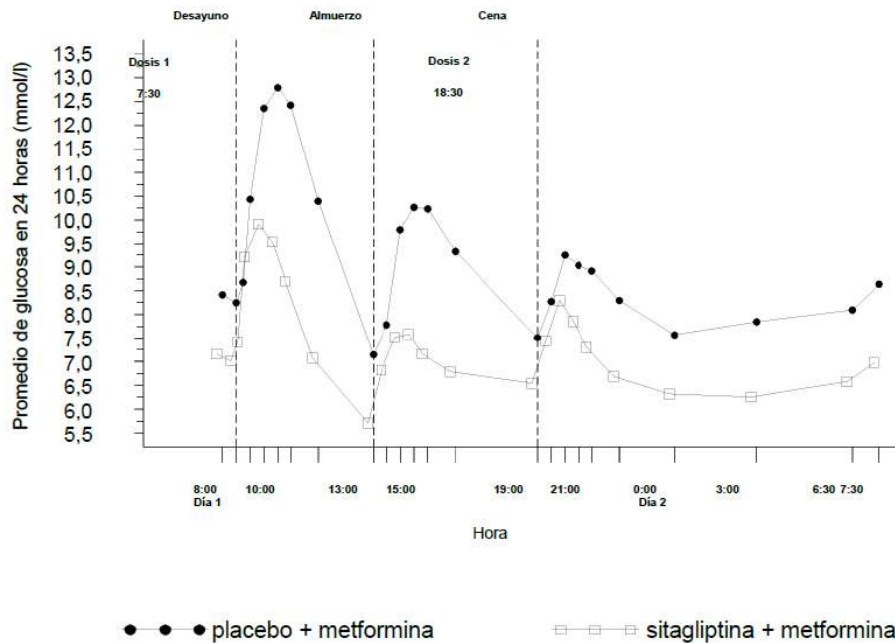


Figura 1: Perfil de glucosa plasmática de 24 horas después de un tratamiento de 4 semanas con 50 mg de Sitagliptina dos veces al día con Metformina o Placebo con Metformina.

En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no redujo la glucemia ni causó hipoglucemia, lo que sugiere que las acciones insulínótropicas y supresoras del glucagón del fármaco dependen de la glucosa.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio con cruzamiento, aleatorizado, controlado con placebo, se les administró a 79 sujetos sanos una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina, 800 mg de sitagliptina (8 veces la dosis recomendada) y placebo. En la dosis recomendada de 100 mg, no hubo efecto en el intervalo QTc obtenido en la concentración plasmática máxima, ni en ningún otro momento durante el estudio. Después de la dosis de 800 mg, el aumento máximo en el promedio de cambio corregido por placebo en el QTc desde el inicio a las 3 horas posteriores a la dosis fue de 8,0 mseg (IC del 90 %; 5,5, 10,6). En la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron, aproximadamente, 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 a los que se administró sitagliptina 100 mg (N = 81) o sitagliptina 200 mg (N = 63) una vez al día, no hubo cambios significativos en el intervalo QTc basados en los datos de ECG obtenidos en el momento de la concentración plasmática máxima esperada.

Metformina Clorhidrato

Se dispone de pocos datos sobre la relación entre la farmacodinámica y la farmacocinética y, por lo tanto, el efecto de la metformina en el control de la glucosa no se puede predecir a partir de los datos farmacocinéticos solamente. Las concentraciones tisulares de metformina en los sitios diana duales del hígado y el músculo parecen ser más informativos, y el compartimiento profundo de metformina que suministra estos tejidos es crítico y está relacionado con las concentraciones plasmáticas. Esta visión confirma la observación clínica de que la acción de reducción de la glucosa de la metformina requiere tiempo para expresarse por completo y también que la actividad no se pierde de inmediato en la retirada del fármaco.

Administración conjunta de sitagliptina y metformina

En un estudio de dos días en sujetos sanos, la sitagliptina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la metformina sola aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en niveles similares. La administración conjunta de sitagliptina y metformina tiene un efecto aditivo sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La sitagliptina aumentó las concentraciones de GIP activas, no así la metformina. No está claro qué significan estos hallazgos para los cambios en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Sitagliptina

La biodisponibilidad absoluta de la sitagliptina es de aproximadamente el 87 %. Como la administración de sitagliptina con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco, la sitagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina clorhidrato administrado en ayunas es de, aproximadamente, el 50-60 %. Los estudios que usan dosis orales únicas de comprimidos de liberación inmediata de metformina clorhidrato de 500 mg a 1500 mg, y de 850 mg a 2550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad de dosis con dosis crecientes, lo que se debe a una absorción disminuida en lugar de una alteración en la eliminación. El alimento disminuye la extensión y retrasa ligeramente la absorción de metformina, como lo muestra en, aproximadamente, un 40 % de concentración plasmática máxima media más baja (C_{máx.}), un área 25 % menor debajo de la curva de concentración plasmática frente a tiempo (ABC), y una prolongación de 35 minutos del tiempo hasta alcanzar la

concentración plasmática máxima (T_{máx.}) después de la administración de un comprimido de metformina de 850 mg con alimentos, en comparación con la misma concentración de comprimido administrada en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

Las comidas altas y bajas en grasa aumentaron la exposición sistémica (según lo medido por el ABC) de comprimidos de liberación prolongada de metformina clorhidrato de 500 mg en, aproximadamente, un 38 % y un 73 %, respectivamente, en relación con estar en ayunas. Ambas comidas prolongaron la T_{máx.} de la metformina por, aproximadamente, 3 horas, pero la C_{máx.} no se vio afectada.

Distribución

Sitagliptina

La media del volumen de distribución en estado estable, luego de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina a sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina reversible, en su unión a proteínas plasmáticas es baja (38 %).

Metformina Clorhidrato

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de comprimidos de metformina clorhidrato de 850 mg promedió 654 ± 358 l. La metformina se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que están unidas a más del 90% de las proteínas. La metformina se divide en eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas habituales y los horarios de dosificación de los comprimidos de Metformina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas de metformina en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y generalmente son <1 µg/ml.

Durante los estudios clínicos controlados de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no superaron los 5 µg/ml, incluso en dosis máximas.

Metabolismo

Sitagliptina

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

Luego de una dosis oral de [14C] sitagliptina, se excretó aproximadamente un 16 % de la radioactividad como metabolitos de sitagliptina. Se detectaron en trazas seis metabolitos que no se cree que contribuyan con la actividad inhibitoria en plasma de la DPP-4 de sitagliptina.

Los estudios in vitro mostraron que la enzima primordialmente responsable por el limitado metabolismo de la sitagliptina fue el CYP3A4, con participación también del CYP2C8.

Metformina Clorhidrato

Los estudios de dosis única intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.

Eliminación

Sitagliptina

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

La eliminación de sitagliptina ocurre primordialmente por la vía de excreción renal por secreción tubular activa. La sitagliptina es sustrato para el transportador-3 anión orgánico en humanos (hOAT-3), que puede estar involucrado en la eliminación renal de sitagliptina. La relevancia clínica del transporte mediante hOAT-3 de sitagliptina no se ha establecido. Sitagliptina es también sustrato de la glucoproteína P, que también puede estar involucrada mediando en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la ciclosporina, un inhibidor de la glucoproteína P, no redujo el aclaramiento renal de sitagliptina.

Metformina Clorhidrato

El aclaramiento renal de la metformina es 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Tras la administración oral, aproximadamente, el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de, aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de, aproximadamente, 17,6 horas, lo que sugiere que la masa de eritrocitos puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales y condiciones

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con SOTIL MET en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Sitagliptina

La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II. Los sujetos ancianos (65 a 80 años) tenían, aproximadamente, concentraciones plasmáticas de sitagliptina un 19% mayores en comparación con los sujetos más jóvenes.

Metformina clorhidrato

Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en ancianos sanos sugieren que la depuración plasmática total de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{máx}$ aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. De estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Género

Sitagliptina

El género no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y en un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y Fase II.

Metformina clorhidrato

Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difirieron significativamente entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron según el género. De manera similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en hombres y mujeres.

Raza

Sitagliptina

La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina basado en un análisis compuesto de datos farmacocinéticos de fase I y en un análisis farmacocinético poblacional de datos de fase I y fase II, incluidos sujetos de grupos raciales blancos, hispanos, negros y asiáticos.

Metformina clorhidrato

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

Deterioro hepático

SOTIL MET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

En pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), el ABC medio y la $C_{m\acute{a}x}$. de la sitagliptina aumentaron, aproximadamente, el 21% (IC del 90%: 1%, 46%) y el 13% (IC del 90 %: -9%, 42%), respectivamente, en comparación con los controles emparejados sanos después de la administración de una dosis única de 100 mg de sitagliptina.

Metformina Clorhidrato

No se han realizado estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con deterioro hepático.

Disfunción renal

SOTIL MET está contraindicados en pacientes con deterioro renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

Se realizó un estudio de dosis única, abierto, para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes control sanos normales. El estudio incluyó a pacientes con deterioro renal leve, moderado y grave, así como a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Además, los efectos del deterioro renal en la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y deterioro renal leve, moderado o grave (incluida la ERET) se evaluaron mediante análisis farmacocinéticos poblacionales.

En comparación con los sujetos control sanos normales, se observó un aumento aproximado de 1,2 a 1,6 veces en el ABC plasmático de la sitagliptina en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥ 60 ml/min/1,73m² a <90 ml/min/1,73m²) y pacientes con deterioro renal moderado (TFG ≥ 45 ml/min/1,73m² a <60 ml/min/1,73m²), respectivamente, lo que no es un aumento clínicamente significativo para requerir un ajuste de dosificación.

Se observó un aumento de aproximadamente el doble en el AUC plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² a <45 ml/min/1,73 m²) y se observó un aumento de aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73m²), incluidos los

pacientes con ERT en hemodiálisis, en comparación con los pacientes control normales sanos.

Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis más bajas en pacientes con TFG <45 ml/min/1,73m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Metformina clorhidrato

En pacientes con función renal reducida, la vida media plasmática y en sangre de la metformina se prolonga, y la depuración renal se reduce (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones de administración de la dosis

La dosificación de SOTIL MET debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina y 2000 mg de Metformina clorhidrato. El aumento de la dosis debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica deben revisarse antes de considerar el inicio de productos que contienen metformina en pacientes con insuficiencia renal. La dosis máxima diaria de sitagliptina y metformina, como componentes individuales, en pacientes con una TFG ≥ 30 ml/min/1,73m² a <45 ml/min/1,73m² es de 50 mg y 1000 mg, respectivamente.

Uso concomitante con insulina o secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea)

Cuando SOTIL MET se utiliza como terapia complementaria con insulina o un secretagogo de insulina (p.ej., sulfonilurea), se puede considerar una dosis más baja de la insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Uso concomitante con medicamentos que pueden disminuir la función renal

Se debe tener precaución al usar medicamentos concomitantes que pueden disminuir la función renal (como los diuréticos, particularmente los diuréticos de asa) o que pueden interferir con la eliminación de metformina, como los fármacos catiónicos, que se eliminan por la secreción tubular renal, debido al aumento del riesgo de desarrollar acidosis láctica durante la administración conjunta (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Dosis recomendada y ajuste de la dosificación

SOTIL MET está disponible en las siguientes concentraciones de dosificación:

- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 500 mg
- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 850 mg
- Sitagliptina 50 mg/metformina clorhidrato 1000 mg

En pacientes en tratamiento con metformina (sola o en combinación con una sulfonilurea, pioglitazona o insulina):

La dosis diaria total recomendada de SOTIL MET es de 100 mg de sitagliptina y la dosis terapéuticamente apropiada más cercana de metformina que ya se está tomando.

En pacientes ya tratados con sitagliptina y metformina:

El cambio a SOTIL MET puede iniciarse en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se esté tomando.

Disfunción renal

Se debe evaluar la función renal antes del inicio de SOTIL MET y luego, periódicamente, debido a que hay un ajuste de la dosificación basado en la función renal. En pacientes con TFG <60 ml/min/1,73m², se recomienda un monitoreo más intensivo de los biomarcadores renales y glucémicos, y se recomiendan biomarcadores renales y signos y síntomas de disfunción renal, especialmente si la TFG es inferior a 45 ml/min/1,73m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

SOTIL MET está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73m²), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis (ver CONTRAINDICACIONES).

No se requiere ajuste de dosificación para SOTIL MET en pacientes con deterioro renal leve (TFG ≥ 60 ml/min/1,73m² a <90 ml/min/1,73m²) a moderado (TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² a <60 ml/min/1,73m²).

No se recomienda SOTIL MET en pacientes con una TFG ≥ 30 ml/min/1,73m² y <45 ml/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosificación más baja de sitagliptina que la disponible en el producto de combinación fija SOTIL MET.

Interrupción por procedimientos de imagen de contraste yodados:

Interrumpa SOTIL MET en el momento de, o antes de, un procedimiento de imágenes de contraste yodado en pacientes con una TFG ≥ 30 a <60 ml/min/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia

cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial. Vuelva a evaluar la TFG 48 horas después del procedimiento de imágenes; reinicie SOTIL MET si la función renal es aceptable y estable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

SOTIL MET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES). El uso de metformina en pacientes con función hepática deteriorada se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos (menor a 18 años)

No hay datos disponibles sobre el uso de SOTIL MET en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de SOTIL MET en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayor o igual a 65 años)

SOTIL MET debe usarse con precaución en pacientes de 65 años o más. La evaluación regular de la función renal es necesaria. La metformina y la sitagliptina son excretadas por los riñones, y los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida asociada con el envejecimiento y estar en riesgo de desarrollar acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).

Dosis omitida

Si se omite una dosis de SOTIL MET, se debe tomar tan pronto como lo recuerde el paciente. Si él/ella no lo recuerda hasta que es hora de la siguiente dosis, la dosis omitida debe omitirse y volver a su horario habitual. No se debe tomar una dosis doble de SOTIL MET a la misma hora.

CONTRAINDICACIONES

- Diabetes mellitus inestable o dependiente de la insulina (tipo 1).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma, antecedentes de cetoacidosis con o sin coma
- En pacientes con antecedentes de acidosis láctica, independientemente de los factores precipitantes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En presencia de deterioro renal grave [tasa de filtración glomerular estimada (TFG) <30 ml/min/1,73 m²], enfermedad renal en etapa terminal, en pacientes

en diálisis o cuando la función renal no se conoce (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

- En consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico.
- En pacientes que sufren de disfunción hepática grave, ya que la disfunción hepática grave ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, SOTIL MET no debe utilizarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática
- En los casos de colapso cardiovascular y en estados de enfermedad asociados con hipoxemia como la insuficiencia cardiorrespiratoria, que a menudo se asocian con la hiperlactacidemia.
- Durante condiciones de estrés, como infecciones graves, traumatismos o cirugía y la fase de recuperación posterior.
- En pacientes que sufren de deshidratación grave o shock.
- Hipersensibilidad conocida a la sitagliptina, a la metformina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). Para ver una lista completa, consulte las secciones FORMAS DE DOSIFICACIÓN, COMPOSICIÓN Y EMPAQUE).
- Durante el embarazo y la lactancia. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).
- Durante el período alrededor de la administración de materiales de contraste yodados, debido a que el uso de dichos productos puede producir una alteración aguda de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica

- La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con SOTIL MET (ver ADVERTENCIAS Y RECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas - Acidosis láctica).
- Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar SOTIL MET, ya que el consumo de alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas - Acidosis láctica).

General

SOTIL MET no se deben utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cardiovasculares

Estados hipóxicos

Metformina clorhidrato:

El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas). Cuando ocurren dichos eventos en pacientes con terapia de SOTIL MET, el fármaco debe suspenderse de inmediato.

Endocrinas y metabólicas:

Hipoglucemia:

Sitagliptina

Cuando se usó sitagliptina y metformina en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina, la incidencia de hipoglucemia aumentó con respecto al placebo y la metformina utilizada en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina (ver EACCIONES ADVERSAS). Para reducir el riesgo de la hipoglucemia asociada con estos regímenes, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Metformina Clorhidrato

La hipoglucemia no se presenta en los pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias normales de uso, pero podría presentarse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no se compensa con la suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros agentes que reducen la glucosa (como las sulfonilureas y la insulina) o el etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a los efectos de la hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos, y en las personas que toman fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Hipotiroidismo:

Metformina clorhidrato

La metformina induce una reducción en los niveles de tirotropina [hormona estimulante de la tiroides (TSH)] en pacientes con hipotiroidismo tratado o no tratado (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de TSH en pacientes con hipotiroidismo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Estudios han demostrado que la metformina reduce los niveles plasmáticos de TSH, a menudo a niveles subnormales, cuando se administra a pacientes con hipotiroidismo no tratado o a pacientes con hipotiroidismo tratado efectivamente con levotiroxina. La reducción inducida por metformina de los niveles plasmáticos de TSH no se observa cuando se administra metformina a pacientes con función tiroidea normal. Se ha sugerido que la metformina mejora la modulación inhibitoria de las hormonas tiroideas en la secreción de TSH.

La levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de la metformina. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucemia en pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina, especialmente cuando se inicia, cambia o detiene la terapia con hormona tiroidea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave que puede producirse debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con SOTIL MET; cuando ocurre, es fatal en, aproximadamente, el 50 % de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de afecciones fisiopatológicas, incluida la diabetes mellitus, y siempre que exista hipoperfusión tisular e hipoxemia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del pH en la sangre, alteraciones electrolíticas con una brecha aniónica aumentada y una mayor relación lactato/piruvato.

Cuando la metformina está implicada como la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de metformina >5 μ g/ml.

La incidencia informada de acidosis diabética láctica en pacientes que reciben metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente, 0,03 casos/1000 años-paciente, con alrededor de 0,015 casos fatales/1000 años-paciente). Los casos informados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con deterioro renal significativo, incluida tanto la enfermedad renal intrínseca como la hipoperfusión renal, a menudo en el contexto de múltiples problemas médicos/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que tienen riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un mayor riesgo de acidosis láctica. En particular, el tratamiento de los ancianos debe acompañarse con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales).

Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que toman metformina y mediante el uso de la dosis eficaz mínima de metformina.

Además, SOTIL MET deben detenerse rápidamente en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, generalmente se debe evitar la metformina en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar SOTIL MET ya que el alcohol potencia el efecto de la metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato. Además, SOTIL MET deben interrumpirse temporalmente antes de cualquier estudio con radiocontraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica suele ser sutil y solo se acompaña de síntomas no específicos como malestar, mialgia, dificultad respiratoria, aumento de la somnolencia y dificultad abdominal no específica. Puede haber hipotermia asociada, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico del paciente deben ser conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe ser instruido para notificar al médico de inmediato si se presentan. SOTIL MET deben retirarse hasta que se aclare la situación. Los electrolitos séricos, las cetonas, la glucemia y, si está indicado, el pH en la sangre, los niveles de lactato e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que el paciente se estabiliza con cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son frecuentes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad seria.

Los niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas por encima del límite superior de lo normal pero inferior a 5 mmol/l en pacientes que toman metformina no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden explicarse por otros mecanismos, como diabetes u obesidad mal controlada, actividad física vigorosa o problemas técnicos en el manejo de muestras.

La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un ambiente hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando SOTIL MET, el fármaco debe interrumpirse de inmediato, y deben establecerse medidas de apoyo generales rápidamente. Debido a que la metformina clorhidrato es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovasculares, Hepáticas/biliares/pancreáticas y Renales).

Los médicos deben instruir a sus pacientes para que reconozcan los síntomas que podrían ser una señal del inicio de la acidosis láctica. Si se desarrolla acidosis de cualquier tipo, SOTIL MET debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes previamente controlados:

Metformina clorhidrato

Un paciente con diabetes previamente bien controlado con SOTIL MET que desarrolla anomalías en análisis de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, pH en la sangre, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se presenta acidosis de cualquier forma, SOTIL MET debe interrumpirse de inmediato, y se deben iniciar medidas correctivas adecuadas.

Pérdida de control de la glucemia:

La eficacia de los fármacos antidiabéticos orales para reducir la glucemia a un nivel objetivo disminuye en muchos pacientes durante un período. Este fenómeno, que puede deberse a la progresión de la enfermedad subyacente o a una menor capacidad de respuesta al fármaco, se conoce como falla secundaria, para distinguirla de la falla primaria, en la que el fármaco es ineficaz durante la terapia inicial.

En caso de que se produzca una falla secundaria con SOTIL MET, se debe considerar alternativas terapéuticas.

Metformina clorhidrato

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, puede producirse una pérdida

temporal del control glucémico. En esas ocasiones, puede ser necesario detener SOTIL MET y administrar insulina temporalmente. SOTIL MET puede restituirse después de que se resuelva el episodio agudo.

Niveles de vitamina B12:

Metformina clorhidrato

Se ha informado deterioro de la absorción de vitamina B12 en algunos pacientes tratados con metformina. Por lo tanto, las mediciones de la vitamina B12 sérica son recomendables al menos cada uno o dos años en pacientes en tratamiento a largo plazo con SOTIL MET.

Se observa una disminución a niveles subnormales de los niveles séricos de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en, aproximadamente, el 7% de los pacientes que reciben metformina en estudios clínicos controlados de 28 semanas duración.

Sin embargo, tal disminución, posiblemente a causa de la interferencia con la absorción de B12 del complejo de factor intrínseco B12, se asocia muy raramente a la anemia y parece revertirse rápidamente con la interrupción de la metformina o la suplementación de la vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes en tratamiento con SOTIL MET, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y manejarse adecuadamente (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio). Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12, lo que puede causar una neuropatía periférica. Se han informado casos serios de neuropatía periférica en el tratamiento con metformina, uno de los componentes de SOTIL MET en el contexto de la deficiencia de vitamina B12 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de vitamina B12 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Hematológicas

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de anemia hemolítica inducida por metformina, algunos con resultados fatales (ver REACCIONES ADVERSAS). Se describieron dos mecanismos para la anemia hemolítica inmunitaria inducida por metformina; formación de un anticuerpo contra el complejo eritrocito-metformina y formación de

autoanticuerpos. Se recomienda el monitoreo de los parámetros hematológicos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio).

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Hepático

SOTIL METS está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (ver CONTRAINDICACIONES).

Sitagliptina

Hay experiencias clínicas limitadas en pacientes con deterioro hepático moderado y experiencias no clínicas en pacientes con deterioro hepático grave. No se recomienda el uso en pacientes con deterioro hepático grave (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Metformina clorhidrato

El deterioro de la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica.

Pancreatitis

Sitagliptina

Ha habido informes de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal, en pacientes que toman sitagliptina, uno de los componentes de SOTIL MET. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo (ver REACCIONES ADVERSAS y ESTUDIOS CLÍNICOS), hubo dos muertes confirmadas por adjudicación debido a pancreatitis aguda en pacientes en tratamiento con sitagliptina, a diferencia del grupo de placebo, en el que no hubo ninguna muerte. Después del inicio de SOTIL MET, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis.

Si se sospecha de pancreatitis SOTIL MET debe interrumpirse rápidamente, y debe iniciarse una administración adecuada. Los factores de riesgo para la pancreatitis incluyen un historial de: pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia.

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de pancreatitis en pacientes que reciben metformina (ver REACCIONES ADVERSAS). Los casos informados de pancreatitis ocurrieron en el contexto de una sobredosis aguda de metformina (ver SOBREDOSIS) o en pacientes que recibían dosis terapéuticas de metformina con insuficiencia renal concurrente o acidosis láctica, lo que indica una acumulación de metformina.

Inmunológicas

Reacciones de hipersensibilidad:

Sitagliptina

Ha habido informes posteriores a la comercialización de serias reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes SOTIL MET. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El inicio de estas reacciones se produjo dentro de los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos informes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, interrumpa SOTIL MET, evalúe otras posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes inmunocomprometidos:

Sitagliptina

Se observó una disminución media relacionada con la dosis en el recuento absoluto de linfocitos con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Cuando esté indicado clínicamente, como en situaciones de infección inusual o prolongada, debe medirse el recuento de linfocitos. El efecto de la sitagliptina, un componente de SOTIL MET sobre el recuento de linfocitos en pacientes con anomalías de linfocitos (por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana) es desconocido. Los pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes sometidos a trasplante de órganos o los pacientes diagnosticados con síndrome de inmunodeficiencia humana, no se han estudiado en el programa clínico de sitagliptina. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de eficacia y seguridad de la sitagliptina en estos pacientes.

Monitoreo y análisis de laboratorio

Glucemia y HbA1c:

La respuesta al tratamiento con SOTIL MET debe monitorearse mediante mediciones periódicas de los niveles de glucemia y HbA1c.

Hematología:

El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (p. ej. hemoglobina/hematocrito e índices de glóbulos rojos) se debe realizar con regularidad. Si bien rara vez se ha observado anemia megaloblástica en la terapia con metformina, si se sospecha esto, debe excluirse la deficiencia de vitamina B12. Se deben realizar mediciones periódicas de los niveles séricos de vitamina B12 en pacientes con

tratamiento a largo plazo de SOTIL MET, especialmente en pacientes con anemia o neuropatía (ver ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas).

Se recomienda un monitoreo estricto de la razón internacional normalizada (RIN) en pacientes que toman simultáneamente metformina y fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Hipotiroidismo

Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. Para los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucemia, especialmente cuando se inicia, cambia o detiene la terapia con hormona tiroidea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Función renal

SOTIL MET está contraindicado en pacientes con una tasa glomerular estimada (TFG) <30 ml/min/1,73 m² (ver CONTRAINDICACIONES). La función renal debe evaluarse antes de iniciar con SOTIL MET y luego, periódicamente, con un monitoreo más frecuente en pacientes cuya TFG disminuye a menos de 60 ml/min/1,73 m² (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Se recomienda el monitoreo de la función renal antes y después del inicio de cualquier fármaco concomitante, el cual podría tener un impacto en la función renal (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS).

Neurológicas

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de encefalopatía inducida por metformina (ver REACCIONES ADVERSAS). Algunos de los casos se informaron sin asociación con acidosis láctica, hipoglucemia o deterioro renal.

Consideración perioperatoria

Metformina clorhidrato

La terapia con SOTIL MET debe suspenderse temporalmente para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y fluidos). SOTIL MET debe interrumpirse 2 días antes de una intervención quirúrgica y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como aceptable y se encuentre estable (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Renal

SOTIL MET está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73m²) (ver CONTRAINDICACIONES).

Antes del inicio de la terapia con SOTIL MET y luego regularmente, debe evaluarse la función renal. En pacientes con TFG de menos de 60 ml/min/1,73 m², se recomienda un monitoreo más intensivo de los biomarcadores renales y glucémicos, y se recomiendan signos y síntomas de disfunción renal, especialmente si la TFG es inferior a 45 ml/min/1,73m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal, se debe evaluar la función renal con más frecuencia, y SOTIL MET debe interrumpirse si se presenta evidencia de deterioro renal.

Se debe tener especial precaución en situaciones que podrían deteriorar la función renal, por ejemplo, en los ancianos, en el caso de deshidratación al iniciar una terapia antihipertensiva o una terapia diurética o al iniciar una terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por lo tanto, considere monitorear a los pacientes con más frecuencia.

Sitagliptina

La sitagliptina se excreta por los riñones. Se han observado eventos adversos renales, incluida la insuficiencia renal aguda, durante estudios clínicos y el uso posterior a la comercialización de sitagliptina, un componente de SOTIL MET, en pacientes con o sin factores de riesgo conocidos (ver REACCIONES ADVERSAS).

Metformina clorhidrato

Se sabe que la metformina se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal.

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

Los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o provocar un cambio hemodinámico significativo o pueden interferir con la eliminación de metformina, como los fármacos catiónicos, que se eliminan mediante la secreción tubular renal (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS) deben utilizarse con precaución. El uso concomitante de SOTIL MET con estos fármacos específicos puede incrementar el riesgo de acidosis láctica asociada con metformina y, por lo tanto, considere monitorear a los pacientes con más frecuencia.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste intravasculares yodados (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravascular):

Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en

pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes con una TFG ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73m², en pacientes con antecedentes de deterioro hepático, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial, SOTIL MET debe interrumpirse en el momento o antes del procedimiento, y detenerse por 48 horas después del procedimiento, y reinstituirse solo después de que se haya reevaluado la función renal y se haya encontrado que es aceptable y estable (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Piel

Sitagliptina

Con otros miembros de esta clase, se han informado inhibidores de la DPP-4, lesiones cutáneas ulcerativas y necróticas en monos en estudios toxicológicos no clínicos. Existe una experiencia limitada en pacientes con complicaciones cutáneas diabéticas con sitagliptina, un componente de SOTIL MET. De acuerdo con el cuidado de rutina del paciente diabético, se recomienda el monitoreo de los trastornos cutáneos.

Penfigoide ampollar

Se han informado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampollar que requieren hospitalización con el uso de inhibidores de la DPP-4, incluida la sitagliptina, un componente de SOTIL MET. En los casos informados, los pacientes típicamente se recuperaron con un tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de la DPP-4. Dígalos a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben SOTIL MET. Si se sospecha penfigoide ampollar, SOTIL MET debe interrumpirse y se debe considerar una derivación a un dermatólogo para un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Generalidades

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa farmacocinética con SOTIL MET; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de la sitagliptina y la metformina de SOTIL MET.

La administración simultánea de SOTIL MET y una sulfonilurea podría producir una reacción hipoglucémica, especialmente si se administran en pacientes que ya están recibiendo otros fármacos que pueden potenciar el efecto de las sulfonilureas.

Estos fármacos pueden ser: sulfonamidas de acción prolongada, tuberculostáticos, fenilbutazona, clofibrato, inhibidores de la monoaminoxidasa, salicilatos, probenecid y propanolol.

Sitagliptina

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas:

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 de CYP, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la glucoproteína p. Según estos resultados, se considera que la sitagliptina no causa interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

La sitagliptina no está unida extensivamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de la sitagliptina a participar en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

Metformina clorhidrato

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas:

En voluntarios sanos, la farmacocinética del propranolol y el ibuprofeno no se vio afectada por la metformina cuando se administró conjuntamente en estudios de interacción de dosis única. La metformina se une de forma insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente unidos a proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que se unen ampliamente a la proteína sérica.

Interacciones medicamentosas

Sitagliptina

En estudios clínicos, como se describe a continuación, la sitagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, proporcionando evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador catiónico orgánico (OCT). Las dosis múltiples de sitagliptina aumentaron ligeramente las concentraciones de digoxina; sin embargo, no se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos y no se atribuyen a un mecanismo específico.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la sitagliptina

Metformina

La administración conjunta de dosis múltiples de metformina dos veces al día con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis única de 600 mg de ciclosporina aumentó el área bajo la concentración plasmática frente a la curva de tiempo (ABC) y $C_{m\acute{a}x}$. de la sitagliptina en, aproximadamente, un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se modificó de manera significativa. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la sitagliptina en la farmacocinética de otros fármacos

Metformina

La administración conjunta de múltiples dosis de sitagliptina dos veces al día con metformina, un sustrato OCT, no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina ni la sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por OCT.

Sulfonilureas

La farmacocinética de una dosis única de gliburida, un sustrato de CYP2C9, no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. No se esperarán interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glipizida, tolbutamida y glimepirida) que, como la gliburida, se eliminan principalmente por el CYP2C9.

Simvastatina

La farmacocinética de una dosis única de simvastatina, un sustrato de CYP3A4, no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4.

Tiazolidinedionas

La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de sitagliptina. Por lo tanto, la sitagliptina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C8. No se esperan interacciones clínicamente significativas con pioglitazona porque la pioglitazona sufre predominantemente un metabolismo mediado por CYP2C8 o CYP3A4.

Warfarina

Múltiples dosis diarias de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, según se evaluó mediante la medición de los enantiómeros de warfarina S (-) o R (+), o la farmacodinámica (según se evaluó mediante la medición de la Razón

internacional normalizada) de una dosis única de warfarina. Dado que la warfarina S(-) se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que la sitagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta con sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética en estado estacionario de la noretindrona ni del etinilestradiol.

Digoxina

La sitagliptina tuvo un efecto mínimo en la farmacocinética de la digoxina. Después de la administración de 0,25 mg de digoxina concomitantemente con 100 mg de sitagliptina una vez al día durante 10 días, el ABC plasmático de la digoxina aumentó en un 11% y la Cmáx. plasmática en un 18%. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos.

Metformina

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan frecuentemente una disminución en el bicarbonato sérico e inducen una brecha no aniónica, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con SOTIL MET puede incrementar el riesgo de acidosis láctica. Considere monitorear a estos pacientes con más frecuencia.

Gliburida

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la administración conjunta de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinámica de la metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y en la Cmáx., pero fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles en sangre de gliburida y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida

Un estudio de dosis única, de interacción medicamentosa con metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. La furosemida aumentó la Cmáx. plasmática y en sangre de la metformina en un 22%, y el ABC en sangre en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la Cmáx. y el ABC de la furosemida fueron 31% y 12% más pequeños, respectivamente, que cuando se

administraron solos, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No se dispone de información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministra de forma crónica.

Nifedipina

Un estudio de dosis única, de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la administración conjunta de nifedipina incrementó la $C_{máx}$ plasmática de la metformina y el ABC en un 20% y un 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. La $T_{máx}$ y la vida media no se vieron afectadas. La nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

Fármacos que reducen la depuración de metformina

El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal frecuentes implicados en la eliminación renal de la metformina (p. ej., transportador catiónico orgánico-2 [OCT2]/inhibidores de la extrusión de múltiples fármacos y toxinas [MATE], como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los estudios de interacción medicamentosa de dosis única y de dosis múltiples de metformina-cimetidina, hubo un aumento del 60 % en las concentraciones pico plasmáticas y en sangre entera de metformina, y un aumento del 40% en el ABC plasmático y en sangre entera de metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Cuando se coadministran estos productos, se debe considerar un monitoreo estricto del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

Levotiroxina

La levotiroxina puede reducir el efecto reductor de la glucosa de la metformina. Se recomienda monitorear los niveles de glucemia, especialmente cuando se inicia, cambia o interrumpe la terapia con hormonas tiroideas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), y ajustar la dosis de SOTIL MET según sea necesario.

Anticoagulante

Se ha informado que la tasa de eliminación del anticoagulante fenprocoumon aumenta en un 20% cuando se usa simultáneamente con metformina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estricto de la Razón internacional normalizada (RIN) en pacientes que toman simultáneamente metformina y fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En

dichos casos, puede producirse un aumento importante del tiempo de protrombina al cesar la terapia con SOTIL MET, con un aumento del riesgo de hemorragia.

Otro

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, estrógenos más progestágenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio, isoniazida y agonistas beta 2.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucemia. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo SOTIL MET, se lo debe observar estrictamente para mantener un control glucémico adecuado.

Los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa podrían aumentar el riesgo de acidosis láctica, debido a su potencial de disminuir la función renal.

Interacciones entre los fármacos y los alimentos

No se conocen interacciones con los alimentos.

Interacciones entre los fármacos y las hierbas

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre los fármacos y los análisis de laboratorio

Sitagliptina

No se han establecido interacciones con análisis de laboratorio.

Metformina clorhidrato

Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones entre los fármacos y el estilo de vida

Efectos del tabaquismo, el alcohol y la dieta

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta y el consumo de alcohol en la farmacocinética de SOTIL MET. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar SOTIL MET, ya que el consumo de alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato (ver CONTRAINDICACIONES). El riesgo de acidosis láctica aumenta en la intoxicación aguda por alcohol, particularmente en caso de ayuno o

desnutrición o insuficiencia hepática. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de SOTIL MET en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre conducir un vehículo u operar maquinaria en condiciones donde exista riesgo de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cuando SOTIL MET se utilizan en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina, se debe advertir a los pacientes para que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilizan maquinaria.

Embarazo

SOTIL MET está contraindicados en el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES). No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con SOTIL MET o con sus componentes individuales; por lo tanto, se desconoce la seguridad de SOTIL MET en mujeres embarazadas.

Cuando se detecta un embarazo, SOTIL MET debe interrumpirse.

Sitagliptina

Hay datos muy limitados para el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas en estudios clínicos, incluidos estudios no adecuados y bien controlados en esta población; por lo tanto, no se conoce la seguridad de sitagliptina en mujeres embarazadas.

Metformina clorhidrato

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día, o, aproximadamente, dos y seis veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a la superficie corporal. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, SOTIL MET está contraindicado durante el embarazo (ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

SOTIL MET está contraindicado durante la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES).

No se han realizado estudios en animales lactantes con los componentes combinados de SOTIL MET. Tanto la sitagliptina como la metformina están presentes en la leche de ratas lactantes. La metformina clorhidrato también se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas, pero no se sabe si la sitagliptina se secreta en

la leche humana. Por lo tanto, las mujeres no deben utilizar SOTIL MET durante la lactancia.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET no debe utilizarse en esta población.

Uso en Geriatría

Pacientes geriátricos (≥65 años):

Debido a que la sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón y porque el envejecimiento puede estar asociado con una función renal reducida, SOTIL MET debe utilizarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Renal, y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Sitagliptina

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los sujetos de 65 años o más y los sujetos más jóvenes. Si bien esta y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar la dosis y luego periódicamente en los pacientes geriátricos (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Metformina clorhidrato

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. El riesgo de acidosis láctica asociada a la metformina aumenta con la edad del paciente porque los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de presentar deterioro hepático, renal o cardíaco que los pacientes más jóvenes. Evalúe la función renal con más frecuencia en los pacientes ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

Aspectos generales de las reacciones adversas medicamentosas

Sitagliptina

La sitagliptina fue generalmente bien tolerada en estudios clínicos controlados como monoterapia y como parte de una terapia de combinación con metformina o terapia de combinación con metformina y una terapia de combinación de sulfonilurea con metformina, insulina y pioglitazona.

Las incidencias de reacciones adversas serias y la interrupción de la terapia debido a reacciones adversas clínicas fueron generalmente similares a las del placebo. El evento adverso más frecuente en los estudios de sitagliptina como monoterapia (controlada con placebo) y como terapia de combinación complementaria con metformina (informado independientemente de la causalidad y más frecuente con la sitagliptina que otros tratamientos) fue la nasofaringitis. El evento adverso más frecuente con sitagliptina como terapia de combinación complementaria con metformina y un agente de sulfonilurea o con metformina e insulina fue la hipoglucemia.

Metformina clorhidrato

Los eventos adversos que se asocian con más frecuencia a la metformina (sitagliptina/metformina) son la diarrea, las náuseas y las molestias estomacales. Se observaron reacciones adversas similares en pacientes tratados con productos de metformina de liberación modificada. La acidosis láctica es un efecto secundario raro, pero serio. La acidosis láctica es fatal en, aproximadamente, el 50 % de los casos.

Acidosis láctica: muy rara (<1/10.000 e informes aislados) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y SOBREDOSIS).

Reacciones gastrointestinales: muy frecuentes (>1/10): Los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, flatulencia y anorexia) son las reacciones más frecuentes a la metformina y son, aproximadamente, un 30 % más frecuentes en pacientes que reciben monoterapia con metformina que en pacientes tratados con placebo, particularmente durante el inicio de la terapia con metformina. Estos síntomas suelen ser transitorios y se resuelven espontáneamente durante el tratamiento continuo. En ocasiones, la reducción temporal de la dosis puede ser útil.

Debido a que los síntomas gastrointestinales durante el inicio de la terapia parecen estar relacionados con la dosis, pueden disminuirse mediante un aumento gradual de la dosis y haciendo que los pacientes tomen metformina (Metformina clorhidrato) con las comidas (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Debido a que una diarrea o vómitos significativos pueden causar deshidratación y azotemia prerrenal, la metformina debe interrumpirse temporalmente bajo tales circunstancias.

Para los pacientes que se han estabilizado con metformina, los síntomas gastrointestinales inespecíficos no deben atribuirse a la terapia, a menos que se haya excluido la enfermedad intercurrente o la acidosis láctica.

Sentidos especiales: frecuentes ($\geq 1/100$): Durante el inicio de la terapia con metformina, las quejas de alteración del gusto son frecuentes, es decir, sabor metálico.

Reacciones dermatológicas: muy raras ($< 1/10.000$ e informes aislados): La incidencia de erupción cutánea/dermatitis en estudios clínicos controlados fue comparable al placebo para la monoterapia con metformina y a la sulfonilurea para la terapia con metformina/sulfonilurea. Los informes de reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria son muy raros.

Hematológicas: La disminución de la absorción de la vitamina B12, con reducción de niveles séricos durante el uso a largo plazo de la metformina es rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente tiene anemia megaloblástica.

Hepática: muy rara ($< 1/10.000$ e informes aislados): La anomalía de las pruebas de la función hepática o la resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina se han documentado en informes aislados.

Reacciones adversas medicamentosas menos frecuentes en estudios clínicos $\geq 0,1$ % y < 1 % (relacionadas con los fármacos y mayores que el placebo)

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia.

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama, palpitaciones.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, síndrome del intestino irritable, enfermedad de esofagitis por reflujo, frecuentes evacuaciones intestinales, arcadas, hipersecreción salival.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: astenia, molestias en el pecho, edema facial, hambre, irritabilidad, malestar, edema periférico, dolor, pirexia, sed, xerosis.

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática.

Infecciones e infestaciones: úlcera gástrica Helicobacter, absceso genital, gastritis por Helicobacter, infección localizada, candidiasis orofaríngea, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Investigaciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de la glucemia, aumento de la glucemia, disminución de la presión arterial, aumento de la presión arterial, disminución de la depuración renal de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento del recuento de glóbulos blancos.

Trastornos metabólicos y alimenticios: disminución del apetito, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: tensión y fatiga muscular.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, mareos, dolor de cabeza, migraña, neuropatía periférica, parosmia, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, insomnio, disminución de la libido.

Trastornos renales y urinarios: trastornos renales.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: balanopostitis, dismenorrea, disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: edema angioneurótico, dermatitis acneiforme, piel seca, eritema, exantema, hiperhidrosis, vasculitis leucocitoclástica, trastorno de las uñas, prurigo, prurito generalizado, erupción cutánea, erupción macular, rosácea, urticaria.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Fibrilación auricular/aleteo auricular: En un análisis agrupado de estudios clínicos aleatorios, los términos combinados fibrilación auricular/aleteo auricular se observaron a una tasa de incidencia de 0,45 eventos por 100 años-paciente en el grupo expuesto a la sitagliptina en comparación con 0,28 eventos por 100 años-paciente en el grupo no expuesto.

Reacciones adversas medicamentosas posteriores a la comercialización

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con certeza su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, algunas con un resultado fatal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, pancreatitis aguda, que incluye pancreatitis

hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, trastorno gástrico, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: anomalías de las pruebas de la función hepática o resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina, hepatitis autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y afecciones cutáneas exfoliativas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Investigaciones: aumento del ácido láctico en sangre, disminución del nivel de tirotropina en pacientes con hipotiroidismo tratado o sin tratar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos del metabolismo y la nutrición: acidosis láctica, disminución de la absorción de vitamina B12 con disminución de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina, disminución del peso, disminución del apetito, neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12, hipomagnesemia en el contexto de la diarrea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), dolor de cabeza.

Trastornos renales y urinarios: empeoramiento de la función renal, incluida la insuficiencia renal aguda (a veces requiere diálisis) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, eritema, prurito, erupción, lesión cutánea, urticaria, penfigoide ampollar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

SOBREDOSIFICACIÓN

Sitagliptina

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de asistencia habituales, por ejemplo, eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear el monitoreo clínico (incluido un electrocardiograma) e instituir una terapia de apoyo si es necesario.

La sitagliptina es modestamente dializable. En estudios clínicos, aproximadamente, el 13,5 % de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas. La hemodiálisis prolongada puede considerarse si es clínicamente apropiado. No se sabe si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal.

Metformina clorhidrato

La información disponible sobre el tratamiento de una sobredosis masiva de metformina clorhidrato es muy limitada. Cabría esperar reacciones adversas de carácter más intenso, como molestia epigástrica, náuseas y vómitos seguidos de diarrea, somnolencia, debilidad, mareos, malestar y dolor de cabeza. Si estos síntomas persisten, se debe excluir la acidosis láctica. El fármaco debe suspenderse e instituirse una terapia de apoyo adecuada.

Se ha producido una sobredosis de Metformina clorhidrato, incluida la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se informó hipoglucemia en, aproximadamente, el 10 % de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el Metformina clorhidrato.

Se ha informado acidosis láctica en, aproximadamente, el 32 % de los casos de sobredosis de metformina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

La pancreatitis puede ocurrir en el contexto de una sobredosis de metformina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión:../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

SOTIL MET

**SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA
CLORHIDRATO 500,000 mg.**

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

SOTIL MET

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg;

METFORMINA CLORHIDRATO 850,000 mg.

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

SOTIL MET

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA

CLORHIDRATO 1000,000 mg

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SOTIL MET
SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA
CLORHIDRATO 500,000 mg.
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: Sitagliptina (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; Metformina Clorhidrato 500,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Copovidona; Crospovidona; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Propilenglicol; Povidona K-30; Óxido de Hierro rojo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

16 de enero de 2023

DISPOSICIÓN N° 245

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59821**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000436-21-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672768
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672771
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672784



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

16 de enero de 2023

DISPOSICIÓN N° 245**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59821****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000436-21-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672768
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672771
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	672784



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 245

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59821

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOTIL MET

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg -
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 118,95 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 56 mg NÚCLEO 1
CROPOVIDONA 48 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 12,8 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,724 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 5,69 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 2,44 mg CUBIERTA 1
PROPILENGLICOL 1,138 mg CUBIERTA 1
POVIDONA K 30 0,813 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,163 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,032 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: HIPOGLUCEMIANTE

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTIL MET (sitagliptina/metformina Clorhidrato se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SOTIL MET se indica en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea. SOTIL MET se indica en combinación con pioglitazona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando la dieta y el ejercicio, y la terapia dual con metformina y pioglitazona no proporcionan un control glucémico adecuado. SOTIL MET se indica en combinación con insulina premezclada o de acción larga/intermedia como un complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina e insulina premezclada o de acción larga/intermedia. Pacientes geriátricos (mayor o igual a 65 años): SOTIL MET debe usarse con precaución en pacientes geriátricos. La sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón. Debido a que el envejecimiento puede asociarse con una función renal reducida, se debe tener

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y habitual de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas, y Poblaciones especiales). Pacientes pediátricos (menor a 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET no debe utilizarse en esta población.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SOTIL MET

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 850 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 238,65 mg NÚCLEO 1 COPOVIDONA 94,5 mg NÚCLEO 1 CROPOVIDONA 81 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 21,6 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 13,131 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 4,148 mg CUBIERTA 1 TALCO 3,454 mg CUBIERTA 1 PROPILENGLICOL 1,935 mg CUBIERTA 1 POVIDONA K 30 1,382 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,277 mg CUBIERTA 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 9,673 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



ENVASE CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO,
1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: HIPOGLUCEMIANTE

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTIL MET (sitagliptina/metformina Clorhidrato se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SOTIL MET se indica en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea. SOTIL MET se indica en combinación con pioglitazona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando la dieta y el ejercicio, y la terapia dual con metformina y pioglitazona no proporcionan un

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

control glucémico adecuado. SOTIL MET se indica en combinación con insulina premezclada o de acción larga/intermedia como un complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina e insulina premezclada o de acción larga/intermedia. Pacientes geriátricos (mayor o igual a 65 años): SOTIL MET debe usarse con precaución en pacientes geriátricos. La sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón. Debido a que el envejecimiento puede asociarse con una función renal reducida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y habitual de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas, y Poblaciones especiales). Pacientes pediátricos (menor a 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET no debe utilizarse en esta población.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SOTIL MET

Nombre Genérico (IFA/s): SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Concentración: 50 mg - 1000 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 216,75 mg NÚCLEO 1 COPOVIDONA 105 mg NÚCLEO 1 CROPOVIDONA 90 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 24 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 15,448 mg CUBIERTA 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 11,38 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 4,88 mg CUBIERTA 1 TALCO 4,064 mg CUBIERTA 1 PROPILENGLICOL 2,276 mg CUBIERTA 1 POVIDONA K 30 1,626 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,326 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: HIPOGLUCEMIANTE

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTIL MET (sitagliptina/metformina Clorhidrato se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. SOTIL MET se indica en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea. SOTIL MET se indica en combinación con pioglitazona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando la dieta y el ejercicio, y la terapia dual con metformina y pioglitazona no proporcionan un control glucémico adecuado. SOTIL MET se indica en combinación con insulina premezclada o de acción larga/intermedia como un complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina e insulina premezclada o de acción larga/intermedia. Pacientes geriátricos (mayor o igual a 65 años): SOTIL MET debe usarse con precaución en pacientes geriátricos. La sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón. Debido a que el envejecimiento puede asociarse con una función renal reducida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo cuidadoso y habitual de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas, y Poblaciones especiales). Pacientes pediátricos (menor a 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET no debe utilizarse en esta población.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000436-21-7



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA