

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

COMPRIADOS 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 218,950 mg; Copovidona 56,000 mg; Crospovidona 48,000 mg; Estearato de magnesio 12,800 mg; Dióxido de Titanio 7,724 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 5,890 mg; Polietilenglicol 6000 4,148 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 21,800 mg; Dióxido de Titanio 13,131 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 9,973 mg; Polietilenglicol 6000 4,148 mg; Talco 2,032 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 218,750 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.

ACCION 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 largaintermedia 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 de acción largaintermedia o de acción largaintermedia. 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.

ACCION 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 insulinotrópico (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 insulina 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 los niveles de 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

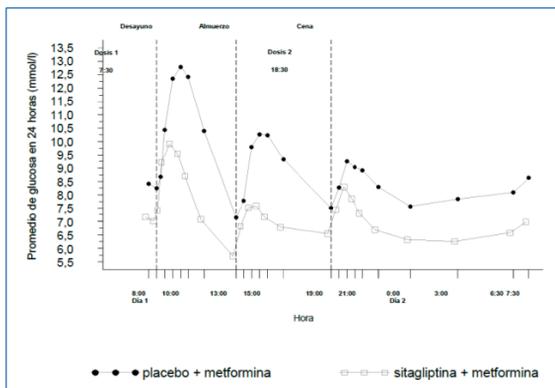
La metformina es una biguanida que produce un efecto antihiperglucemiante que solo se puede observar en el hombre o en el animal diabético y solo cuando hay secreción de insulina. La metformina, en dosis terapéuticas, no causa hipoglucemia cuando se usa sola en el hombre o en el animal no diabético, 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 postprandial. 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 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 con metformina, el tratamiento con sitagliptina, los niveles de glucosa monitorizados 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 insulinotrópicas 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 msec (C 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 de placebo en 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 compartimento 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 combinación de sitagliptina y metformina aumentó las concentraciones de GLP-1 activo y total en niveles similares. La administración conjunta de sitagliptina y metformina tiene un efecto activo 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 orales, 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_{max}), un área 25 % menor debajo de la curva de concentración plasmática frente a tiempo (ABC₀), y un tiempo de aparición de 15 minutos menor hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) 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 ABC₀) de comprimidos de metformina clorhidrato 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_{max} de la metformina por, aproximadamente, 3 horas, pero la C_{max} 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 %).

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina después de dosis orales únicas de comprimidos de metformina clorhidrato de 850 mg promedio 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 de 100 mg las concentraciones de 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.

Después 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 contribuyeran 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 es 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.

Excreción

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 en la eliminación renal de sitagliptina. Sin embargo, la sitagliptina, 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 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_{max} 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, Endocrinas y metabólicas).

1

Género

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 antihiperglucémico 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 II, en los que se incluyeron 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 antihiperglucémico de la metformina 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_{max} 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 contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73m²) (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 hemodíalisis. 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/1,73m² a <45 ml/min/1,73m²) 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 hemodíalisis, 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, PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y MODO DE 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, 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, 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 cationicos, 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/1,73m² a <60 ml/min/1,73m²).

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 medicinas 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 causada por 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 eritrocto-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 MET 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).

Stigilipina

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 FARMACOLÓGICA).

Metformina clorhidrato

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

Pancreatitis**Stigilipina**

Ha habido informes de pancreatitis aguda, incluida la pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal, en pacientes que toman metformina y Stigilipina en el contexto de la comercialización de Stigilipina. En un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo (ver REACCIONES ADVERSAS), hubo dos muertes confirmadas por adjudicación debido a pancreatitis aguda en pacientes en tratamiento con stigilipina, 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 hiperglicemia.

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 SOBREDOSIFICACIÓN) 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:****Stigilipina**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de serias reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con stigilipina, uno de los componentes de 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 stigilipina, y algunos informes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, interrumpa SOTIL MET, evalúe otros posibles causas del evento e instituya un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes inmunocomprometidos:**Stigilipina**

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 está indicado clínicamente, como en situaciones de infección inusual, el paciente debe tener un recuento de linfocitos. El efecto de la stigilipina, 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 stigilipina. Por lo tanto, no se ha establecido el perfil de eficacia y seguridad de la stigilipina en estos pacientes.

Monitoreo y análisis de laboratorio**Glucemia y HbA1c:**

Las siguientes actividades de monitoreo deben realizarse durante el 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 ADVERTENCIAS 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 TSH. Si se sospecha de hipotiroidismo, debe iniciarse 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 disminuya a menos de 60 ml/min/1,73 m² (ver POSOLOGÍA Y MODO DE 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).

Neurólogicas**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 antes y no debe reiniciarse hasta que la función renal sea adecuada y la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como aceptable y se encuentre estable (ver POSOLOGÍA Y MODO DE 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 los 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 30 ml/min/1,73m² (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Monitoreo y análisis de laboratorio y POSOLOGÍA Y MODO DE 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 intensiva 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.

Stigilipina

La stigilipina 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 stigilipina, 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 aumentan con el grado de deterioro de la función renal.

Uso de medicamentos concomitantes que afectan 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, urográfico intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada [TC] con materiales de contraste intravasculares).

5**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 liasidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, estrógenos más progestágenos, anticonceptivos orales, fenilina, 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**Stigilipina**

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 o a un aumento de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes que reciben metformina (ver CONTRAINDICACIONES, 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 utiliza 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 contraindicado 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.

Stigilipina

Hay datos muy limitados para el uso de stigilipina 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 stigilipina 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 stigilipina como la metformina se excretan en la leche materna. La metformina clorhidrato también se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas, pero no se sabe si la stigilipina se secreta en la leche materna. 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 stigilipina 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Stigilipina

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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

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****Stigilipina**

La stigilipina 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 stigilipina como monoterapia (controlada con placebo) y como terapia de combinación complementaria con metformina (informado independientemente de la causalidad y más frecuente con la stigilipina que otros tratamientos) fue la nasofaringitis. El evento adverso más frecuente con stigilipina 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 (stigilipina/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, PRECAUCIONES y SOBREDOSIFICACIÓN).

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, el 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 disminuir a medida que aumenta gradualmente la dosis y haciendo que los pacientes tomen metformina (Metformina clorhidrato) con las comidas (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Debido a que una diarrea o vómitos significativos pueden causar deshidratación y azotemia prerenal, 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 (≥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 (≥1/10.000 y <1/1.000). Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente tiene anemia megaloblástica.

Hepáticas: muy raras (<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.

6

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 niveles séricos 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 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Piel**Stigilipina**

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 stigilipina, 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 stigilipina, un componente de SOTIL MET. En los casos informados, los pacientes típicamente se recuperaron con un tratamiento inmunosupresor tóxico 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 medicamentosas farmacocinética con SOTIL MET; sin embargo, se ha realizado dichos estudios con los componentes individuales de la stigilipina 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, como salicilatos, sulfonamidas, tuberculostáticos, fenilbutazona, clofibrato, inhibidores de la monoaminooxidasa, salicilatos, probenecid y propanolol.

Stigilipina

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas: La stigilipina 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 stigilipina 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 stigilipina no causa interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

La stigilipina no está unida extensamente a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la propensión de la stigilipina 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 propanolol 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**Stigilipina**

En estudios clínicos, como se describe a continuación, la stigilipina no alteró de manera significativa la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales. Proporcionalmente, la 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 stigilipina 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 stigilipina**Metformina**

La administración conjunta de dosis múltiples de metformina dos veces al día con stigilipina no alteró significativamente la farmacocinética de la stigilipina 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 stigilipina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de stigilipina y una dosis única de 600 mg de ciclosporina aumentó el área bajo la concentración plasmática frente a una curva de tiempo (AUC) y C_{max} de la stigilipina en, aproximadamente, un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de la stigilipina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de stigilipina tampoco se modificó de manera significativa. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la stigilipina en la farmacocinética de otros fármacos**Metformina**

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

Sulfoníreas

La farmacocinética de una dosis única de gliburida, un sustrato de CYP2C9, no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de stigilipina. No se esperarían interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej., glibpizida, tolbutamida y gliciperidida) 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 stigilipina. Por lo tanto, la stigilipina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP3A4.

La farmacocinética de una dosis única de rosiglitazona no se alteró significativamente en los sujetos que recibieron dosis múltiples de stigilipina. Por lo tanto, la stigilipina 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.

Múltiples dosis diarias de stigilipina no alteraron significativamente la farmacocinética, según se evaluó mediante la medición de los enantiómeros de warfarina S (-) o R (+), o la farmacocinética (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 stigilipina no es un inhibidor del CYP2C9.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta con stigilipina no alteró significativamente la farmacocinética en estado estacionario de la noretindrona ni