200 mm

SOTIL MET XR®

SOTIL MET XR 50 / 1000: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

SOTIL MET XR 100 / 1000: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 100 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FÓRMULAS
SOTIL MET XR 50/1000
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada x 50/1000 contiene:
SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 40,650 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100 225,000 mg; Povidona VA 64 105,000 mg; Crospovidona 21,600 mg; Croscarmelosa Sódica 10,800 mg; Povidona K30 20,500 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,800 mg; Estearato de magnesio 12,900 mg; Dióxido de Titanio 12,250 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 15,000 mg; Polietilenglicol 6000 7,000 mg; Talco 12,500 mg; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Aluminica (CI 73015) 0,250 mg; Óxido de Hierro amarillo 0,500 mg.

SOTIL MET XR 100/1000
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada x 100/1000 contiene:
SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 100,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 336,400 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100 225,000 mg; Povidona VA 64 105,000 mg; Crospovidona 21,600 mg; Croscarmelosa Sódica 10,800 mg; Povidona K30 20,500 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,800 mg; Estearato de magnesio 12,900 mg; Dióxido de Titanio 12,600 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 15,000 mg; Polietilenglicol 6000 7,000 mg; Talco 12,500 mg; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Aluminica (CI 73015) 0,400 mg.

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

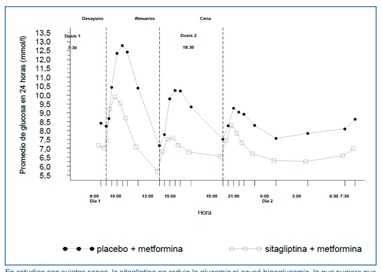
INDICACIONES
SOTIL MET XR (sitagliptina/metformina clorhidrato) se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con metformina o en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina.
SOTIL MET XR 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 XR 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 XR 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 (≥65 años): SOTIL MET XR 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.
Pacientes pediátricos (<18 años): No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de SOTIL MET XR en pacientes pediátricos. Por lo tanto, SOTIL MET XR no debe utilizarse en esta población.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Sitagliptina y Metformina clorhidrato
SOTIL MET XR 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 metformina clorhidrato, un miembro de la clase de las biguanidas. SOTIL MET XR 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 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 clave, 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 comparación 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 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 50-80 %. 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 (Cmáx.), 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 (Tmáx.) 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 Tmáx. de la metformina por, aproximadamente, 3 horas, pero la Cmáx. 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 ½) 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. La 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 XR 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 Cmáx. 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.

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 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 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 antihiperglucémico fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) e hispanos (n=24).

Deterioro hepático
SOTIL MET XR está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.
Sitagliptina
En pacientes con deterioro hepático moderado (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), el ABC medio y la Cmáx. 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 XR está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (TFG<30 ml/min/1,73 m2).
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 plasmático 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.
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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Consideraciones de administración de la dosis
La dosificación de SOTIL MET XR 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 XR 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.

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.

Dosis recomendada y ajuste de la dosificación
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 50/1000 mg: se debe tomar dos comprimidos por vía oral una vez al día con una comida, preferentemente por la noche. La administración de SOTIL MET XR con alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Los dos comprimidos deben tomarse uno inmediatamente después del otro y, para preservar la propiedad de liberación modificada, los comprimidos no deben dividirse, romperse, triturarse ni masticarse antes de tragarlos.

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 100/1000 mg: se debe tomar un único comprimido de SOTIL MET XR por vía oral una vez al día con una comida, preferentemente por la noche. La administración de SOTIL MET XR con alimentos mejora las concentraciones plasmáticas de metformina. Para preservar las propiedades de liberación modificada, los comprimidos no deben dividirse, romperse, triturarse ni masticarse antes de tragarlos.

En pacientes en tratamiento con metformina (sola o en combinación con una sulfonilurea, pioglitazona o insulina):
La dosis diaria total recomendada de SOTIL MET XR 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 XR 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 XR 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 de 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.
SOTIL MET XR está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (TFG <30 ml/min/1,73m2), enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.
No se requiere ajuste de dosificación para SOTIL MET XR 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 el inicio de SOTIL MET XR en pacientes con TFG ≥30 ml/min/1,73 m2 y <45 ml/min/1,73m2. En pacientes que toman SOTIL MET XR cuya TFG luego cae por debajo de 45 ml/min/1,73 m2, evalúe el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50 mg una vez al día. SOTIL MET XR 50 mg/1000 mg: 1 comprimido una vez al día.
Interrumpa SOTIL MET XR si la TFG del paciente luego cae por debajo de 30 ml/min/1,73 m2.

Interrupción por procedimientos de imagen de contraste yodados:
Interrumpa SOTIL MET XR 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 XR si la función renal es aceptable y estable.
Disfunción hepática
SOTIL MET XR está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. El uso de metformina en pacientes con función hepática deteriorada se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica.
Pacientes pediátricos (<18 años)
No hay datos disponibles sobre el uso de SOTIL MET XR en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de SOTIL MET XR en pacientes pediátricos.
Pacientes geriátricos (≥65 años)
SOTIL MET XR 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.

Dosis omitida
Si se omite una dosis de SOTIL MET XR, 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 XR 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.
• 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.
• 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 XR 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.
• Durante el embarazo y la lactancia.
• 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.

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 XR.
• Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, al tomar SOTIL MET XR, ya que el consumo de alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato.

General
SOTIL MET XR 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 prerenal. Cuando ocurren dichos eventos en pacientes con terapia de SOTIL MET XR, 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. Para reducir el riesgo de la hipoglucemia asociada con estos regímenes, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina.
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. Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de TSH en pacientes con hipotiroidismo.
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.

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 XR; 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 µg/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.
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.
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 XR 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 XR ya que el alcohol potencia el efecto de la metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato. Además, SOTIL MET XR 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 XR 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 XR, el fármaco debe interrumpirse de inmediato, y deben establecerse medidas de apoyo generales rápidam