



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5075-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Junio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000631-21-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000631-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 23/09/2021 11:47:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 23/09/2021 11:47:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/09/2021 11:47:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 23/09/2021 11:47:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 23/09/2021 11:47:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 23/09/2021 11:47:57 .

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000631-21-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.06.22 12:29:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

SOTIL MET XR 100 / 1000

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato); METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos de liberación controlada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 100,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa K100; Povidona VA 64; Crospovidona; Croscarmelosa Sódica; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Aluminica (CI 73015).

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario

Exclusivo.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Lote:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

SOTIL MET XR 50 / 1000

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato); METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa K100; Povidona VA 64; Crospovidona; Croscarmelosa Sódica; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Alumínica (CI 73015); Óxido de Hierro amarillo.

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos

Exclusivo.



Lote:
SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
Iso Hospitalario
CUIL 20047051932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

SOTIL MET XR 100 / 1000

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato); METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

SOTIL MET XR 50 / 1000

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato); METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

SOTIL MET XR 50 / 1000

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

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

SOTIL MET XR 100 / 1000

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 contiene:

SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 400,650 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 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 insulínico (GIP) dependiente de la glucosa, se liberan en el intestino durante todo el día y los niveles aumentan en respuesta a una comida. Las incretinas son parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa.

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

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

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

En pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón conducen a una menor hemoglobina A1c (HbA1c) y a menores concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales. La sitagliptina demuestra

selectividad para la enzima DPP-4 que, a concentraciones aproximadas a las terapéuticas, no inhibe la actividad de las enzimas DPP-8 o DPP-9 in vitro.

Metformina clorhidrato

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

Farmacodinámica

Sitagliptina

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

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

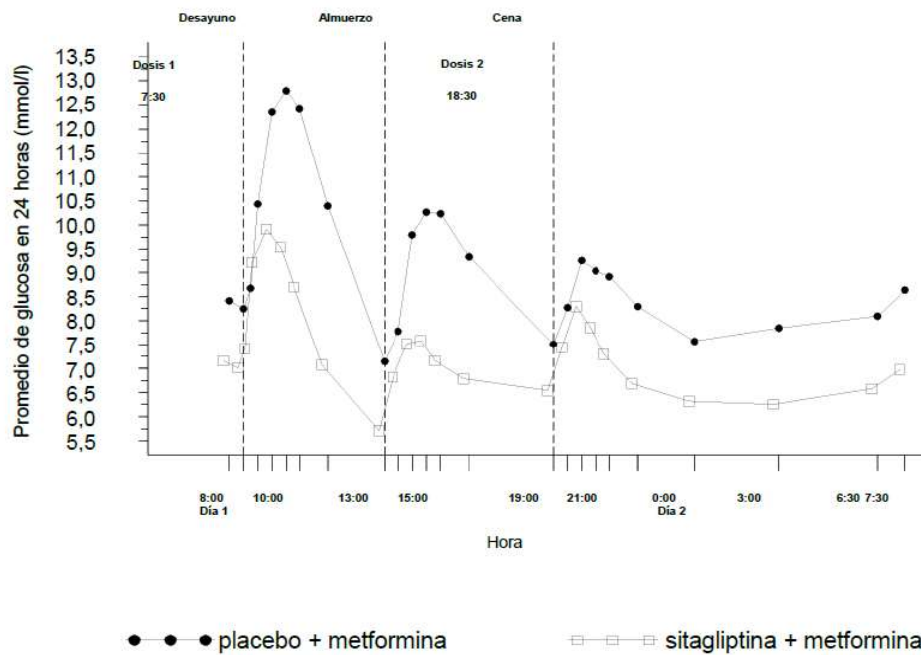


Figura 1: Perfil de glucosa plasmática de 24 horas después de un tratamiento de 4 semanas con 50 mg de sitagliptina dos veces al día con metformina o Placebo con metformina.

En estudios con sujetos sanos, la sitagliptina no redujo la glucemia ni causó hipoglucemia, lo que sugiere que las acciones insulínótropas 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 (IC del 90 %; 5,5, 10,6). En la dosis de 800 mg, las concentraciones plasmáticas máximas de sitagliptina fueron, aproximadamente, 11 veces más altas que las concentraciones máximas después de una dosis de 100 mg.

En pacientes con diabetes tipo 2 a los que se administró sitagliptina 100 mg (N = 81) o sitagliptina 200 mg (N = 63) una vez al día, no hubo cambios significativos en el

intervalo QTc basados en los datos de ECG obtenidos en el momento de la concentración plasmática máxima esperada.

Metformina clorhidrato

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

Administración conjunta de sitagliptina y metformina

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina clorhidrato administrado en ayunas es de, aproximadamente, el 50-60 %. Los estudios que usan dosis orales únicas de comprimidos de liberación inmediata de metformina clorhidrato de 500 mg a 1500 mg, y de 850 mg a 2550 mg, indican que existe una falta de proporcionalidad de dosis con dosis crecientes, lo que se debe a una absorción disminuida en lugar de una alteración en la eliminación. El alimento disminuye la extensión y retrasa ligeramente la absorción de metformina, como lo muestra en, aproximadamente, un 40 % de concentración plasmática máxima media más baja

(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 ($t_{1/2}$) luego de una dosis oral de sitagliptina de 100 mg fue de aproximadamente 12,4 horas y el aclaramiento renal fue de aproximadamente 350 mL/min.

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

Metformina clorhidrato

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

Poblaciones especiales y condiciones

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios con SOTIL MET 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 $C_{máx}$ aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. De estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de la metformina con el envejecimiento se explica principalmente por un cambio en la función renal.

Género

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

Raza

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

Deterioro hepático

SOTIL MET 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 C_{máx.} 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 contraindicados 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 plasmática de sitagliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² a < 45 ml/min/1,73 m²) y se observó un aumento de aproximadamente cuatro veces en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), 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/1,73 m².

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/1,73 m² a < 45 ml/min/1,73 m² 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 ($\text{TFG} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) a moderado ($\text{TFG} \geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

No se recomienda el inicio de SOTIL MET XR en pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En pacientes que toman SOTIL MET XR cuya TFG luego cae por debajo de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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 $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

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 $\text{TFG} \geq 30$ a $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; 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 prerrenal. 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 tirotrópina [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 rápidamente. Debido a que la metformina clorhidrato es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada.

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

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

Metformina clorhidrato

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

Pérdida de control de la glucemia:

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

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

Metformina clorhidrato

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

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

Niveles de vitamina B12:

Metformina clorhidrato

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

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

Sin embargo, tal disminución, posiblemente a causa de la interferencia con la absorción de B12 del complejo de factor intrínseco B12, se asocia muy raramente a la anemia y parece revertirse rápidamente con la interrupción de la metformina o la suplementación de la vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes en tratamiento con SOTIL MET XR, y cualquier anomalía aparente debe investigarse y manejarse adecuadamente. 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 XR en el contexto de la deficiencia de vitamina B12.

Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de vitamina B12.

Hematológicas

Metformina clorhidrato

Se han informado casos serios de anemia hemolítica inducida por metformina, algunos con resultados fatales. Se describieron dos mecanismos para la anemia hemolítica inmunitaria inducida por metformina; formación de un anticuerpo contra el complejo eritrocito-metformina y formación de autoanticuerpos. Se recomienda el monitoreo de los parámetros hematológicos.

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Hepático

SOTIL MET XR está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave y no debe usarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

Pancreatitis

Sitagliptina

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

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

Metformina clorhidrato

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

Inmunológicas

Reacciones de hipersensibilidad:

Sitagliptina

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

Pacientes inmunocomprometidos:

Sitagliptina

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

Monitoreo y análisis de laboratorio

Glucemia y HbA1c:

La respuesta al tratamiento con SOTIL MET XR 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 XR, especialmente en pacientes con anemia o neuropatía.

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

Hipotiroidismo

Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. Para los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles de glucemia, especialmente cuando se inicia, cambia o detiene la terapia con hormona tiroidea.

Función renal

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

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.

Neurológicas

Metformina clorhidrato

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

Consideración perioperatoria

Metformina clorhidrato

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

Renal

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

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

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

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

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

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

Los medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o provocar un cambio hemodinámico significativo o pueden interferir con la eliminación de metformina, como los fármacos catiónicos, que se eliminan mediante la secreción tubular renal deben utilizarse con precaución. El uso concomitante de SOTIL MET XR 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, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravascular):

Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con la acidosis láctica en pacientes que reciben metformina. Por lo tanto, en pacientes con una TFG ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73m², en pacientes con antecedentes de deterioro hepático, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intraarterial, SOTIL MET XR 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.

Piel

Sitagliptina

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

Penfigoide ampollar

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

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Generalidades

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

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

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

Sitagliptina

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas:

La sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 de CYP, y no es un inductor de CYP3A4. La sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p, pero no inhibe el transporte de digoxina mediado por la

glucoproteína p. Según estos resultados, se considera que la sitagliptina no causa interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías.

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

Metformina clorhidrato

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas:

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

Interacciones medicamentosas

Sitagliptina

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

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de la sitagliptina

Metformina

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

Ciclosporina

Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis única de 600 mg de ciclosporina aumentó el área bajo la concentración plasmática frente a la curva

de tiempo (ABC) y $C_{m\acute{a}x}$. de la sitagliptina en, aproximadamente, un 29 % y un 68 %, respectivamente. Estos cambios modestos en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. La depuración renal de sitagliptina tampoco se modificó de manera significativa. Por lo tanto, no se esperarían interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de la sitagliptina en la farmacocinética de otros fármacos

Metformina

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

Sulfonilureas

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

Simvastatina

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

Tiazolidinedionas

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

Warfarina

Múltiples dosis diarias de sitagliptina no alteraron significativamente la farmacocinética, según se evaluó mediante la medición de los enantiómeros de warfarina S (-) o R (+), o la farmacodinámica (según se evaluó mediante la medición de la Razón internacional normalizada) de una dosis única de warfarina. Dado que la warfarina S(-) se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también respaldan la conclusión de que la sitagliptina no es un inhibidor del CYP2C9.

Anticonceptivos orales

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

Digoxina

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

Metformina

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

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

Gliburida

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

Furosemida

Un estudio de dosis única, de interacción medicamentosa con metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración conjunta. La furosemida aumentó la $C_{m\acute{a}x.}$ plasmática y en sangre de la metformina en un 22%, y el ABC en sangre en un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la $C_{m\acute{a}x.}$ y el ABC de la furosemida fueron 31% y 12% más pequeños, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No se dispone de información sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se coadministra de forma crónica.

Nifedipina

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

Fármacos que reducen la depuración de metformina

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

Levotiroxina

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

Anticoagulante

Se ha informado que la tasa de eliminación del anticoagulante fenprocoumon aumenta en un 20% cuando se usa simultáneamente con metformina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estricto de la Razón internacional normalizada (RIN) en pacientes que toman simultáneamente metformina y fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K. En dichos casos, puede producirse un aumento importante del tiempo de protrombina al cesar la terapia con SOTIL MET XR, con un aumento del riesgo de hemorragia.

Otro

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos,

corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, estrógenos más progestágenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de los canales de calcio, isoniazida y agonistas beta 2.

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

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

Interacciones entre los fármacos y los alimentos

No se conocen interacciones con los alimentos.

Interacciones entre los fármacos y las hierbas

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

Interacciones entre los fármacos y los análisis de laboratorio

Sitagliptina

No se han establecido interacciones con análisis de laboratorio.

Metformina clorhidrato

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

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 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. 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 XR 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. Cuando SOTIL MET XR se utilizan en combinación con una sulfonilurea o en combinación con insulina, se debe advertir a los pacientes para que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilizan maquinaria.

Embarazo

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

Cuando se detecta un embarazo, SOTIL MET XR debe interrumpirse.

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

Lactancia

SOTIL MET XR está contraindicado durante la lactancia.

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

Uso en Pediatría

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.

Uso en Geriatría

Pacientes geriátricos (≥65 años):

Debido a que la sitagliptina y la metformina se excretan sustancialmente por el riñón y porque el envejecimiento puede estar asociado con una función renal reducida, SOTIL MET XR 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.

Sitagliptina

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

Metformina clorhidrato

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

REACCIONES ADVERSAS

Aspectos generales de las reacciones adversas medicamentosas

Sitagliptina

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

Las incidencias de reacciones adversas serias y la interrupción de la terapia debido a reacciones adversas clínicas fueron generalmente similares a las del placebo. El evento adverso más frecuente en los estudios de sitagliptina como monoterapia (controlada con placebo) y como terapia de combinación complementaria con metformina (informado independientemente de la causalidad y más frecuente con la

sitagliptina que otros tratamientos) fue la nasofaringitis. El evento adverso más frecuente con sitagliptina como terapia de combinación complementaria con metformina y un agente de sulfonilurea o con metformina e insulina fue la hipoglucemia.

Metformina clorhidrato

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

Acidosis láctica: muy rara (<1/10.000 e informes aislados)

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

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

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

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

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

Reacciones dermatológicas: muy raras (<1/10.000 e informes aislados): La incidencia de erupción cutánea/dermatitis en estudios clínicos controlados fue comparable al

placebo para la monoterapia con metformina y a la sulfonilurea para la terapia con metformina/sulfonilurea. Los informes de reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria son muy raros.

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

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

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia.

Trastornos cardíacos: bloqueo de rama, palpitaciones.

Trastornos oculares: visión borrosa.

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

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

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática.

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

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

Trastornos metabólicos y alimenticios: disminución del apetito, hipoglucemia.

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

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

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

Trastornos renales y urinarios: trastornos renales.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos.

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

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

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

Reacciones adversas medicamentosas posteriores a la comercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, algunas con un resultado fatal.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, pancreatitis aguda, que incluye pancreatitis hemorrágica y necrotizante mortal y no mortal, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, flatulencia, trastorno gástrico, úlcera gástrica, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares: anomalías de las pruebas de la función hepática o resolución de la hepatitis tras la interrupción de la metformina, hepatitis autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis.

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

Investigaciones: aumento del ácido láctico en sangre, disminución del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo tratado o sin tratar.

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

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

Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía, dolor de cabeza.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, eritema, prurito, erupción, lesión cutánea, urticaria, penfigoide ampollar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sitagliptina

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

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

Metformina clorhidrato

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

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

Se ha informado acidosis láctica en, aproximadamente, el 32 % de los casos de sobredosis de metformina. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede

ser útil para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha una sobredosis de metformina.

La pancreatitis puede ocurrir en el contexto de una sobredosis de metformina.

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

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

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

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

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

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

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

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

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

SOTIL MET XR 50 / 1000

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

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

SOTIL MET XR 100 / 1000

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

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

Fórmulas

SOTIL MET XR 50/1000

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 50,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa K100; Povidona VA 64; Crospovidona; Croscarmelosa Sódica; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Alumínica (CI 73015); Óxido de Hierro amarillo.

SOTIL MET XR 100/1000

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: SITAGLIPTINA (como Fosfato Monohidrato) 100,000 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000,000 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa K100; Povidona VA 64; Crospovidona; Croscarmelosa Sódica; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa E-15; Polietilenglicol 6000; Talco; Colorante Azul Índigo Carmín Laca Alumínica (CI 73015).

¿Qué es SOTIL MET XR y para qué se usa?

SOTIL MET XR se utiliza además de la dieta y el ejercicio para mejorar los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

- Solo, en pacientes que no están controlados con metformina sola o actualmente con sitagliptina y metformina.
- En combinación con una sulfonilurea, en pacientes que no están controlados con metformina y una sulfonilurea.
- SOTIL MET XR pueden tomarse con insulina premezclada o de acción prolongada/ intermedia.
- En combinación con pioglitazona, en pacientes que no están controlados con metformina y pioglitazona

¿Qué hace?

SOTIL MET son comprimidos que contienen sitagliptina y metformina. Estos dos medicamentos trabajan juntos para ayudarlo a alcanzar un mejor control del azúcar en sangre.

La sitagliptina pertenece a una clase de medicamentos denominados inhibidores de la DPP-4 (inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4). La sitagliptina ayuda a mejorar los niveles de insulina cuando el nivel de azúcar en sangre es alto, especialmente después de una comida.

La sitagliptina también ayuda a reducir la cantidad de azúcar que produce el cuerpo. Es poco probable que la sitagliptina cause bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia).

La metformina es un miembro de la clase de medicamentos biguanida, que ayuda a reducir la cantidad de azúcar producida por el hígado.

Juntos, estos medicamentos lo ayudan a alcanzar un mejor control del azúcar en sangre.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que su cuerpo no produce insulina suficiente o no utiliza la insulina que produce su cuerpo tan bien como debería. Cuando esto ocurre, se acumula azúcar (glucosa) en la sangre. Esto puede conducir a problemas graves.

Antes de usar SOTIL MET XR

No use SOTIL MET XR si

- Tiene diabetes mellitus inestable o dependiente de la insulina (tipo 1).
- Tiene acidosis metabólica (incluidos antecedentes cetoacidosis diabética o cetoacidosis y acidosis láctica: demasiado ácido en la sangre).

- Tiene enfermedad renal grave.
- Tiene problemas hepáticos.
- Bebe alcohol a menudo, o bebe mucho alcohol a corto plazo (consumo excesivo de alcohol).
- Tiene problemas cardíacos graves o insuficiencia cardíaca.
- Tiene falta de oxígeno en la sangre. Esto se llama hipoxemia. Puede ocurrir cuando padece afecciones que afectan su corazón o su respiración.
- Está estresado, tiene infecciones graves, está experimentando un trauma, está a punto de operarse o se está recuperando de una cirugía.
- Tiene deshidratación grave (ha perdido mucha agua de su cuerpo) o shock.
- Es alérgico a la sitagliptina, la metformina clorhidrato o cualquier componente de SOTIL MET XR. Ver cuáles son los excipientes.
- Se encuentra en período de lactancia.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Recibirá una inyección de tinte o agente de contraste para un procedimiento de radiografía. Hable con su médico o farmacéutico sobre cuándo dejar de tomar SOTIL MET XR y cuándo comenzar otra vez.

Tenga especial cuidado con SOTIL MET XR

Advertencias y Precauciones serias

La acidosis láctica es una acumulación rara, pero grave, de ácido en la sangre. Puede provocar la muerte. Debe tratarse en el hospital. SOTIL MET XR contiene un fármaco llamado metformina clorhidrato. Si acumula demasiada metformina en la sangre, corre el riesgo de sufrir acidosis láctica.

El alcohol aumenta el riesgo de acidosis láctica causada por la metformina. No tome bebidas alcohólicas en exceso ni beba alcohol con frecuencia cuando esté tomando SOTIL MET XR.

Acidosis láctica

Deje de tomar SOTIL MET XR si se presentan los siguientes síntomas de acidosis láctica:

- Sentirse muy débil y cansado.
- Tener dolor muscular inusual (no normal).
- Tener problemas para respirar.
- Tener dolor estomacal con náuseas y vómitos, o diarrea.
- Sentir frío, especialmente en los brazos y en las piernas.
- Sentirse mareado o aturdido.

- Tener latidos cardíacos lentos o irregulares.
- Cambio repentino en su afección médica.

Tiene una probabilidad más alta de tener acidosis láctica si:

- Tiene problemas renales graves. Sus riñones pueden verse afectados por ciertas pruebas de radiografía que usan tinte inyectado. SOTIL MET XR suele detenerse antes y durante dos días después de dicha prueba. Su médico debe analizar esto con usted;
- Tiene problemas hepáticos;
- Tiene insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento con medicamentos;
- Bebe mucho alcohol (muy a menudo o consumo en exceso a corto plazo);
- Se deshidrata (pierde una gran cantidad de fluidos corporales). Esto puede suceder si está enfermo con fiebre, vómitos o diarrea. La deshidratación también puede ocurrir cuando suda mucho con actividad o ejercicio y no bebe suficientes líquidos;
- Se somete a pruebas de radiografía con tintes inyectables o agentes de contraste;
- Se somete a una cirugía. Hable con su médico antes de cualquier cirugía si debe restringir lo que come y bebe. En estos casos, SOTIL MET XR debe detenerse por 2 días antes de la cirugía. Espere hasta que esté comiendo y bebiendo nuevamente antes de reiniciar SOTIL MET XR. Su médico debe analizar esto con usted;
- Tiene un ataque cardíaco, infección grave o accidente cerebrovascular;
- Toma otros medicamentos

Antes o mientras toma SOTIL MET XR, hable con su médico o farmacéutico si:

- Tiene más de 65 años;
- Tiene o ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas);
- Presenta factores de riesgo para la pancreatitis como:
 - Cálculos biliares (partículas sólidas que se forman en la vesícula biliar),
 - Antecedentes de alcoholismo,
 - Niveles altos de triglicéridos;
- Está recibiendo tratamiento con insulina o está tomando una sulfonilurea. Cuando SOTIL MET XR se usa en combinación con sulfonilurea o insulina, se puede presentar un bajo nivel de azúcar en sangre. Su médico puede

considerar reducir la dosis de la sulfonilurea o de la insulina. Tome precauciones para evitar un bajo nivel de azúcar en sangre mientras conduce o utiliza máquinas;

- Tiene problemas cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva (una afección en la que su corazón se vuelve más débil y menos capaz de bombear la sangre que su cuerpo necesita);
- Tiene o ha tenido problemas renales graves;
- Tiene problemas hepáticos;
- Ha tenido un trasplante de órganos;
- Tiene síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH);
- Tiene deficiencia de vitamina B12 o anemia;
- Tiene hipotiroidismo (bajos niveles de hormonas tiroideas).

SOTIL MET XR pueden conducir a una función renal anormal.

Se han informado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes que toman SOTIL MET XR. La pancreatitis puede ser grave y conducir a la muerte.

Pueden ocurrir casos de reacciones cutáneas serias y se han informado en pacientes que toman SOTIL MET XR. Estas reacciones cutáneas se llaman síndrome de Stevens-Johnson y penfigoide ampollar. Pueden ocurrir después de la primera dosis o hasta 3 meses con el medicamento. Puede necesitar tratamiento hospitalario. Es posible que necesite ver a un dermatólogo para diagnosticar y tratar estas reacciones cutáneas.

Toma simultánea de otros medicamentos

Dígale a su profesional de la salud sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos.

Si comienza un nuevo medicamento, infórmeselo a su profesional de la salud.

Los siguientes pueden interactuar con SOTIL MET XR:

- Otros fármacos para la diabetes como la gliburida.
- Furosemida.
- Nifedipina (utilizada para tratar la presión arterial alta y el dolor en el pecho).
- Fármacos que reducen la tasa de eliminación de la metformina de su cuerpo (p. ej., ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina).
- Ciertos “anticoagulantes” (fenprocoumon u otros anticoagulantes antivitaminicos K).

- Otros fármacos que tienden a producir altos niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) y pueden conducir a la pérdida del control del azúcar en sangre. Algunos ejemplos de fármacos que pueden aumentar el azúcar en sangre incluyen:
 - Tiazida y otros diuréticos.
 - Corticosteroides (utilizados para tratar el dolor y la inflamación de las articulaciones).
 - Fenotiazinas (utilizadas para tratar la esquizofrenia).
 - Productos tiroideos.
 - Estrógenos o estrógenos más progestágenos.
 - Anticonceptivos orales (píldoras de método anticonceptivo).
 - Fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia).
 - Ácido nicotínico.
 - Simpaticomiméticos (utilizados para problemas cardíacos).
 - Fármacos bloqueadores de los canales de calcio (utilizados para la presión arterial alta).
 - Isoniazida (utilizada para tratar la tuberculosis).
 - Agonistas beta 2 (utilizados para tratar problemas respiratorios).
 - Inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- Los fármacos inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) pueden reducir la glucemia, y la combinación con SOTIL MET XR debe monitorearse cuidadosamente.

¿Cómo usar SOTIL MET XR?

Su médico individualizará su dosis inicial de SOTIL MET XR en función de su régimen de tratamiento actual. Tome SOTIL MET XR exactamente como le recetó su médico. Su médico le dirá cuántos comprimidos de SOTIL MET XR tomar y con qué frecuencia. Su médico puede ajustar su dosis, si es necesario, para controlar mejor su nivel de azúcar en sangre.

Dosis habitual para adultos:

SOTIL MET XR debe tomarse una vez al día con alimentos, preferentemente por la noche, para reducir sus probabilidades de malestar estomacal.

Si toma SOTIL MET XR, trague los comprimidos de SOTIL MET XR enteros. No mastique, corte o triture los comprimidos. Infórmele a su médico si no puede tragar SOTIL MET XR entero.

Continúe tomando SOTIL MET XR durante el tiempo que se lo recete su médico para que pueda continuar ayudando a controlar el azúcar en sangre.

Es posible que deba dejar de tomar SOTIL MET XR por un corto tiempo. Llame a su médico para obtener instrucciones si:

- Tiene una afección que puede estar asociada con la deshidratación (gran pérdida de líquidos corporales), como estar enfermo con vómitos intensos, diarrea o fiebre, o si toma mucho menos líquido de lo normal;
- Planea operarse;
- Recibirá una inyección de tinte o agente de contraste para un procedimiento de radiografía.

Embarazo y lactancia

SOTIL MET XR está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Uso en niños

SOTIL MET XR no se recomiendan para su uso en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

El uso de **SOTIL MET XR** en ancianos es igual al de los pacientes adultos.

Efecto sobre la capacidad de conducción de vehículos

Tener precaución al conducir vehículos u operar maquinarias si toma **SOTIL MET XR** en combinación con drogas que puedan provocar hipoglucemia como sulfonilurea o en combinación con insulina.

Toma conjunta de SOTIL MET XR con alimentos y bebidas

No se conocen interacciones con alimentos. Se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas o productos medicinales que contengan alcohol con **SOTIL MET XR**.

Uso apropiado del medicamento SOTIL MET XR

Si se olvidó de tomar SOTIL MET XR

Si omite una dosis, tómela con alimentos tan pronto como lo recuerde. Si no lo recuerda hasta que sea hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada y vuelva a su horario habitual. No tome dos dosis de SOTIL MET XR a la misma hora.

A tener en cuenta mientras toma SOTIL MET XR

Efectos indeseables (adversos)

Estos no son todos los posibles efectos secundarios que puede tener al tomar SOTIL MET XR. Si experimenta efectos secundarios que no se mencionan aquí, comuníquese con su profesional de la salud.

Los efectos secundarios de SOTIL MET XR incluyen:

- Congestión o secreción nasal.
- Dolor de garganta.
- Síntomas gastrointestinales: diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, distensión abdominal, malestar estomacal, gases y pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.
- Dolor articular.
- Dolor en brazos o piernas.
- Dolor de espalda.
- Dolores musculares.
- Picazón.
- Ampollas.

Cuando SOTIL MET XR se usan con un medicamento de sulfonilurea o con insulina, se puede presentar un bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia). Es posible que se requieran dosis más bajas del medicamento de sulfonilurea o insulina mientras usa SOTIL MET XR.

SOTIL MET XR pueden causar resultados de análisis de sangre anormales. Su médico le realizará un análisis de sangre antes de que comience SOTIL MET XR y mientras lo toma.

Pueden verificar su azúcar en sangre, su función hepática y tiroidea, la cantidad de vitamina B12 y cómo están funcionando sus riñones. Su médico decidirá cuándo realizar los análisis de sangre e interpretará los resultados.

EFFECTOS SECUNDARIOS SERIOS, CON QUÉ FRECUENCIA SE PRESENTAN Y QUÉ HACER AL RESPECTO			
Síntomas/efectos	Hable con su médico o farmacéutico		Deje de tomar el fármaco y llame a su médico o farmacéutico.
	Solo si es grave	En todos los casos	
MUY FRECUENTES			
Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre - cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina): Temblores, sudoración, latidos cardíacos		✓	

rápidos, cambios en la visión, hambre, dolor de cabeza y cambios en el estado de ánimo.			
RARAS			
Pancreatitis (inflamación del páncreas): Dolor estomacal grave prolongado y posibles vómitos.			✓
Reacciones alérgicas: sarpullido, urticaria e hinchazón del rostro, labios, lengua y garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar			✓
Reacciones cutáneas serias incluido el síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ampollar: ampollas o brote de la piel.		✓	
Acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre): malestar o sensación de malestar general, ansiedad o dolor; sentirse muy débil o cansado; somnolencia, sueño o un deseo cada vez más fuerte de dormir; presión arterial baja, mareos, aturdimiento; manos o pies fríos; latido cardíaco lento o irregular, dificultad para respirar; dolor muscular inusual; dolor de estómago con náuseas, vómitos o diarrea.			✓
Encefalopatía (enfermedad del cerebro que altera gravemente el pensamiento): debilidad muscular en un área, toma de decisiones o concentración deficientes, contracciones involuntarias, temblores, dificultad para hablar o tragar, convulsiones.			✓
Reducción del nivel de la hormona estimulante de la tiroides en pacientes con función tiroidea baja: fatiga, sensación de frío, sequedad de la piel, mala memoria y concentración, aumento de peso		✓	
Insuficiencia renal aguda (a veces requiere diálisis): náuseas, pérdida de apetito y debilidad, pasa poca o nada de orina, disnea.			✓
Anemia hemolítica (cuando los glóbulos rojos se destruyen más rápido de lo que la médula ósea puede reemplazarlos): fatiga, color pálido, latidos cardíacos acelerados, falta de aliento, orina oscura, escalofríos y dolor de espalda.			✓
Neuropatía periférica (como resultado del daño a sus nervios periféricos): inicio gradual de insensibilidad, picazón u hormigueo en sus pies o manos, que pueden extenderse hacia arriba en sus piernas y brazos, dolor agudo, punzante, palpitante, congelante o ardiente, extrema sensibilidad al tacto, falta de coordinación y caídas, debilidad muscular o parálisis si los nervios motores están			✓

afectados.			
MUY RAROS			
Deficiencia de vitamina B12 (disminución de los niveles de vitamina B12 en la sangre): fatiga, falta de aliento, hormigueo o insensibilidad de los dedos de las manos o los pies, dificultad para caminar adecuadamente, irritabilidad, confusión, sensibilidad en las pantorrillas.		✓	
Hepatitis (inflamación del hígado) o trastorno hepático: color amarillo en la piel o los ojos, orina oscura, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de apetito.		✓	

Si tiene un síntoma o un efecto secundario molesto que no aparece en esta lista o que se vuelve lo suficientemente grave como para interferir en sus actividades diarias, hable con su profesional de la salud.

¿Cómo conservar SOTIL MET XR?

- Conservar en lugar seco, entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

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

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

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

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

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

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

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

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

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

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

ANMAT responde 0800-333-1234”

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

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

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

24 de junio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5075**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59688****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000631-21-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SITAGLIPTINA 50 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 64,25 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	670497
SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	670500



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 24 DE JUNIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5075

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59688

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

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

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOTIL MET XR

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

Concentración: 50 mg - 1000 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

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

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K 100 225 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 162,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA VA 64 105 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 238,15 mg NÚCLEO 2
POVIDONA K 30 18 mg NÚCLEO 2
CROSCARMELOSA SODICA 10,8 mg NÚCLEO 2
CROSPVIDONA 21,6 mg NÚCLEO 2
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,8 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg NÚCLEO 2
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 15 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 7 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 12,25 mg CUBIERTA 1
TALCO 12,5 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,25 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,5 mg CUBIERTA 1
POVIDONA K 30 2,5 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: Hipoglucemiante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTIL MET 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 (mayor o igual a

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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 (menor de 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b) Acondicionamiento primario:

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

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: SOTIL MET XR

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

Concentración: 100 mg - 1000 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION
PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SITAGLIPTINA 100 mg COMO SITAGLIPTINA FOSFATO MONOHIDRATO 128,5 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K 100 225 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 162,5 mg NÚCLEO 1 POVIDONA VA 64 105 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 7,5 mg NÚCLEO 1 POVIDONA K 30 18 mg NÚCLEO 2 CROSCARMELOSA SODICA 10,8 mg NÚCLEO 2 CROSPVIDONA 21,6 mg NÚCLEO 2 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,8 mg NÚCLEO 2 ESTEARATO DE MAGNESIO 5,4 mg NÚCLEO 2 CELULOSA MICROCRISTALINA 173,9 mg NÚCLEO 2 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 15 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 7 mg CUBIERTA 1 TALCO 12,5 mg CUBIERTA 1 POVIDONA K 30 2,5 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 12,6 mg CUBIERTA 1 COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,4 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A10BD07

Acción terapéutica: Hipoglucemiante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTIL MET 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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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 (mayor o igual a 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 (menor de 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b) Acondicionamiento primario:

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

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000631-21-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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