**JADIT® DUO 25**

**EMPAGLIFLOZINA 25 mg**

**LINAGLIPTINA 5 mg**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina ………………………………... 25 mg

Linagliptina…………………………………….... 5 mg

Excipientes……………………………………... c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Hipoglicemiante.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos utilizados en diabetes, combinaciones de medicamentos para reducir la glucosa en la sangre por vía oral, código ATC: A10BD19

Mecanismo de acción

Empagliflozina + Linagliptina combina dos medicamentos antihiperglucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: Empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa (SGLT2), y Linagliptina, inhibidor de DPP-4.

Empagliflozina

La Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible, altamente potente (IC50 de 1,3 nmol) y selectivo de SGLT2. La Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectiva para SGLT2 frente a SGLT1, el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

SGLT2 se expresa altamente en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos está ausente o es muy baja. Es responsable, como el transportador predominante, de la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular de regreso a la circulación. En pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La Empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al reducir la reabsorción de glucosa renal. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón a través de este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y GFR. La inhibición de SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa en la orina. Además, el inicio de la Empagliflozina aumenta la excreción de sodio, lo que produce diuresis osmótica y un volumen intravascular reducido.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción urinaria de glucosa aumentó inmediatamente después de la primera dosis de Empagliflozina y fue continua durante el intervalo de dosificación de 24 horas. El aumento de la excreción urinaria de glucosa se mantuvo al final del período de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento de la excreción urinaria de glucosa dio como resultado una reducción inmediata de los niveles de glucosa en plasma en pacientes con diabetes tipo 2.

La Empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma tanto en ayunas como posprandiales.

El mecanismo de acción de la Empagliflozina es independiente de la función de las células beta y la vía de la insulina y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores sustitutos de la función de las células beta, incluida la Evaluación del Modelo de Homeostasis β (HOMA β). Además, la excreción urinaria de glucosa desencadena la pérdida de calorías, asociada con la pérdida de grasa corporal y la reducción de peso corporal. La glucosuria observada con Empagliflozina se acompaña de diuresis que puede contribuir a una reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

La glucosuria, la natriuresis y la diuresis osmótica observadas con Empagliflozina pueden contribuir a la mejora de los resultados cardiovasculares.

Linagliptina

La Linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4, una enzima que participa en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón 1, polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa). Estas hormonas se degradan rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están involucradas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas son secretadas a un bajo nivel basal durante todo el día y los niveles suben inmediatamente después de la ingesta de comida. GLP-1 y GIP aumentan la biosíntesis y secreción de insulina de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, lo que resulta en una reducción en la producción de glucosa hepática. La Linagliptina se une de manera muy efectiva a DPP-4 de manera reversible y, por lo tanto, conduce a un aumento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La Linagliptina, que depende de la glucosa, aumenta la secreción de insulina y reduce la secreción de glucagón, lo que resulta en una mejora general de la homeostasis de la glucosa. La Linagliptina se une selectivamente a DPP-4 y exhibe una selectividad> 10,000 veces frente a la actividad de DPP-8 o DPP-9 in vitro.

Eficacia clínica y seguridad

Empagliflozina + Linagliptina agregado a metformina

El tratamiento con Empagliflozina + Linagliptina da como resultado mejoras estadísticamente significativas en HbA y glucosa en plasma en ayunas (FPG) en comparación con Linagliptina 5 mg y también con Empagliflozina 10 mg o 25 mg. Empagliflozina + Linagliptina también proporcionó mejoras estadísticamente significativas en el peso corporal en comparación con Linagliptina 5 mg.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de Empagliflozina + Linagliptina son equivalentes a la biodisponibilidad de Empagliflozina y Linagliptina cuando se administran individualmente. La farmacocinética de Empagliflozina y Linagliptina como agentes únicos se ha caracterizado ampliamente en pacientes sanos y pacientes con diabetes tipo 2.

La farmacocinética es generalmente similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Empagliflozina + Linagliptina muestra un efecto alimenticio similar al de las sustancias activas individuales. Por lo tanto, Empagliflozina + Linagliptina puede tomarse con o sin comida.

Empagliflozina

Absorción

Después de la administración oral, la Empagliflozina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron a una mediana de tmax de 1,5 horas después de la dosis. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de manera bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. El área plasmática media en estado estacionario bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y Cmax la son de 1.870 nmol.h y 259 nmol/L con Empagliflozina 10 mg y 4.740 nmol.h y 687 nmol/L con Empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de Empagliflozina aumenta de manera proporcional a la dosis. La dosis única y los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de la Empagliflozina son similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal con respecto al tiempo.

La administración de Empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida alta en grasas y calorías resulta en una exposición ligeramente menor; El AUC disminuye en aproximadamente un 16% y la Cmax en aproximadamente un 37% en comparación con el estado de ayuno. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de Empagliflozina no se consideró clínicamente relevante y la Empagliflozina se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución en estado estacionario se estimó en 73.8 L según el análisis farmacocinético de la población. Después de la administración [14 C] -Empagliflozina a pacientes sanos, el reparto de glóbulos rojos es aproximadamente del 37% y la unión a proteínas plasmáticas es del 86%.

Biotransformación

No se detectaron metabolitos importantes de Empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes son tres conjugados de glucurónido (2, 3 y 6-O-glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito es inferior al 10% del material total relacionado con el fármaco. Los estudios in vitro sugieren que la ruta primaria del metabolismo de la Empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

Según el análisis farmacocinético de la población, la semivida de eliminación terminal aparente de la Empagliflozina se estimó en 12,4 horas y el aclaramiento oral aparente es de 10,6 L/hora. Las variabilidades entre sujetos y residuales para el aclaramiento oral de Empagliflozina son 39.1% y 35.8%, respectivamente. Con una dosis diaria, las concentraciones plasmáticas de Empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron con la quinta dosis. De acuerdo con la vida media, se observó hasta 22% de acumulación, con respecto al AUC en plasma, en estado estacionario.

Después de la administración de [14 C] -Empagliflozina a pacientes sanos, aproximadamente el 96% de la radiactividad relacionada con el fármaco se eliminó en las heces (41%) u orina (54%).

La mayoría de la radioactividad relacionada con el fármaco recuperada en las heces era el fármaco original sin cambios y aproximadamente la mitad de la radiactividad relacionada con el fármaco excretada en la orina era el fármaco original sin cambios.

Linagliptina

Absorción

Después de la administración oral de una dosis de 5 mg a pacientes sanos, la Linagliptina se absorbió rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) que ocurrieron 1.5 horas después de la dosis.

Después de una dosis diaria de 5 mg de Linagliptina, la tercera dosis alcanza las concentraciones plasmáticas en estado estacionario. El AUC plasmático de Linagliptina aumentó aproximadamente un 33% después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variación intra-sujeto e inter-sujeto para el AUC de Linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). Debido a la unión dependiente de la concentración de Linagliptina a DPP-4, la farmacocinética de Linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de Linagliptina aumentó de manera menos proporcional a la dosis, mientras que el AUC no unido aumenta de manera más o menos proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad absoluta de Linagliptina es aproximadamente del 30%. La administración conjunta de una comida rica en grasas con Linagliptina prolongó el tiempo para alcanzar la Cmax en 2 horas y redujo la Cmax en un 15%, pero no se observó influencia en el AUC 0-72h. No se espera ningún efecto clínicamente relevante de los cambios de Cmax y Tmax; por lo tanto, Linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Las concentraciones plasmáticas de AUC t,ss y Cmax de Linagliptina en estado estacionario fueron 153 nmol\*hr/L y 12.9 nmol/L para Linagliptina 5 mg una vez al día durante 7 días.

Distribución

Como resultado de la unión del tejido, el volumen de distribución aparente medio en estado estacionario después de una dosis intravenosa única de 5 mg de Linagliptina a pacientes sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la Linagliptina se distribuye ampliamente a los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas de la Linagliptina depende de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99% a 1 nmol/L a 75-89% a ≥30 nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión a DPP-4 con el aumento de la concentración de Linagliptina. A altas concentraciones, donde DPP-4 está completamente saturado, 70-80% de Linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas que DPP-4, por lo tanto, 30- 20% no se unieron en plasma.

Biotransformación

Después de una dosis de 10 mg de Linagliptina [14 C] oral, aproximadamente el 5% de la radiactividad se excretó en la orina. El metabolismo juega un papel subordinado en la eliminación de Linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3% de Linagliptina en estado estacionario, que se encontró que era farmacológicamente inactivo y, por lo tanto, no contribuía a la actividad inhibidora de DPP-4 en plasma de la Linagliptina.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de Linagliptina disminuyen de manera trifásica con una semivida terminal larga (semivida terminal para Linagliptina de más de 100 horas) que se relaciona principalmente con la unión fuerte y saturable de Linagliptina a DPP-4 y no contribuye a la acumulación del medicamento. La vida media efectiva para la acumulación de Linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de Linagliptina, es de aproximadamente 12 horas.

Después de la administración de una dosis oral de [14C] Linagliptina a pacientes sanos, aproximadamente el 85% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (80%) u orina (5%) dentro de los 4 días posteriores a la administración.

El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 mL/min.

Insuficiencia renal

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe <30 a <90 mL/min/1,73m2) y pacientes con insuficiencia renal o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), el AUC de Empagliflozina aumentó en aproximadamente un 18%, 20%, 66% y 48%, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de Empagliflozina fueron similares en pacientes con insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal/ESRD en comparación con pacientes con función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de Empagliflozina fueron aproximadamente un 20% más altos en pacientes con insuficiencia renal leve y grave en comparación con pacientes con función renal normal. El análisis farmacocinético de la población mostró que el aclaramiento oral aparente de Empagliflozina disminuyó con una disminución de la TFGe que condujo a un aumento de la exposición al fármaco (ver Posología y Modo de Uso).

Linagliptina

Según referencia consultada se realizó un estudio abierto de dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de Linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con pacientes con función renal normal. El estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal clasificada en función del aclaramiento de creatinina como leve (50 a <80mL/min), moderada (30 a <50 mL/min) y grave (<30 mL/min), así como pacientes con ERT en hemodiálisis. Además, los pacientes con DM2 y con insuficiencia renal grave (<30 mL/min) se compararon con los pacientes con DM2 con función renal normal.

En condiciones de estado estacionario, la exposición a Linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la de pacientes sanos.

En la insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado de la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DM2 con IR grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con los pacientes con DM2 con función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de Linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se espera que la Linagliptina se elimine en un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver Posología y Modo de Uso).

Deterioro hepático

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clasificación de Child-Pugh), el AUC medio y la Cmax de Empagliflozina aumentaron (AUC en un 23%, 47%, 75% y Cmax en un 4%, 23%, 48%) en comparación a pacientes con función hepática normal (ver Posología y Modo de Uso).

Linagliptina

En pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación de Child-Pugh), el AUC y la Cmax promedio de Linagliptina fueron similares a los pacientes sanos después de la administración de múltiples dosis de 5 mg de Linagliptina.

Índice de masa corporal

No es necesario ajustar la dosis para Empagliflozina + Linagliptina según el índice de masa corporal. El índice de masa corporal no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Empagliflozina o Linagliptina según el análisis farmacocinético de la población.

Adulto Mayor

La edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de Empagliflozina o Linagliptina según el análisis farmacocinético de la población. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) tenían concentraciones plasmáticas comparables de Linagliptina en comparación con los pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

Empagliflozina

Según referencia consultada en un estudio pediátrico de Fase 1 examinó la farmacocinética y farmacodinámica de la Empagliflozina (5 mg, 10 mg y 25 mg) en niños y adolescentes ≥10 a <18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las encontradas en pacientes adultos.

Linagliptina

Según referencia consultada en un estudio pediátrico de Fase 2 examinó la farmacocinética y farmacodinámica de 1 mg y 5 mg de Linagliptina en niños y adolescentes ≥10 a <18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las encontradas en pacientes adultos. Linagliptina 5 mg mostró superioridad sobre 1 mg con respecto a la inhibición mínima de DPP-4 (72% frente a 32%, p = 0,0050) y una reducción numéricamente mayor con respecto al cambio medio ajustado desde el inicio en HbA (-0,63% frente a -0,48 %, ns). Debido a la naturaleza limitada del conjunto de datos, los resultados deben interpretarse con cautela.

Interacciones con la drogas

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Empagliflozina + Linagliptina y otros medicamentos; sin embargo, tales estudios se han realizado con las sustancias activas individuales.

Evaluación in vitro de Empagliflozina

Según estudios in vitro, la Empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas de CYP450. La Empagliflozina no inhibe UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas que involucran las principales isoformas CYP450 y UGT con Empagliflozina y sustratos administrados concomitantemente de estas enzimas se consideran improbables.

Los datos in vitro sugieren que la ruta primaria del metabolismo de la Empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7.

La Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de absorción humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no el Transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) y el Transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La Empagliflozina no inhibe la P-gp a dosis terapéuticas. Según estudios in vitro, se considera improbable que la Empagliflozina cause interacciones con medicamentos que son sustratos de P-gp. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de P-gp, con Empagliflozina dio como resultado un aumento del 6% en el AUC y un aumento del 14% en la Cmax de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La empagliflozina no inhibe in vitro a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1, y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones fármacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables.

Evaluación in vitro de Linagliptina

La Linagliptina fue un sustrato para OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- y OCTN2, lo que sugiere una posible captación hepática mediada por OATP8, captación renal mediada por OCT2 y secreción renal y reabsorción mediada por OAT4-, OCTN1- y OCTN2 en Linagliptina in vivo. Las actividades OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 y OATP2 fueron inhibidas de forma leve o débil por la Linagliptina.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Este medicamento una combinación de dosis fija de Empagliflozina y Linagliptina, está indicado en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2:

 Para mejorar el control glucémico cuando la metformina y/o la sulfonilurea (SU) y uno de los monocomponentes no proporcionan un control glucémico adecuado.

Cuando ya se está tratando con la combinación por separado de Empagliflozina y Linagliptina.

(Ver Posología y Modo de Uso, Precauciones y Advertencias; Interacciones con Medicamentos y Alimentos y Propiedades Farmacodinámicas).

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

Posología

La dosis inicial recomendada es 1 comprimido recubierto 10 mg / 5 mg (10 mg de Empagliflozina más 5 mg de Linagliptina) una vez al día.

En los pacientes que toleran esta dosis inicial y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede aumentarse a 1 comprimido recubierto de 25 mg / 5 mg (25 mg de Empagliflozina más 5 mg de Linagliptina) una vez al día.

Cuando Empagliflozina + Linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver Precauciones y Advertencias, Interacciones con Medicamentos y Alimentos y Reacciones Adversas).

Los pacientes que cambian de Empagliflozina (dosis diaria de 10 mg o 25 mg) y Linagliptina (dosis diaria de 5 mg) a Empagliflozina + Linagliptina deben recibir la misma dosis diaria de Empagliflozina y Linagliptina en la combinación de dosis fija que en comprimidos separados. La dosis de metformina debe continuarse.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido al mecanismo de acción, la disminución de la función renal dará como resultado una eficacia glucémica reducida de la Empagliflozina (ver Precauciones y Advertencias y Propiedades Farmacodinámicas).

En pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥60 mL/min/1,73 m2 o aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥60 mL/min, no se requiere ajuste de dosis.

En pacientes con una TFGe <60 mL/min/1,73 m2 o CrCl <60 mL/min, Empagliflozina + Linagliptina no debe iniciarse.

En pacientes que toleran Empagliflozina + Linagliptina cuyo eGFR cae persistentemente por debajo de 60 mL/min/1,73 m2 o CrCl por debajo de 60 mL/min, la dosis debe ajustarse o mantenerse a 10 mg de Empagliflozina más 5 mg de Linagliptina una vez al día.

Cuando el eGFR está persistentemente por debajo de 45 mL/min/1,73 m2 o el CrCl persistentemente por debajo de 45 mL/min, se debe suspender el tratamiento (ver Precauciones y Advertencias, Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas)

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o en pacientes en diálisis, Empagliflozina + Linagliptina no debe usarse ya que no se espera que la Empagliflozina sea efectiva en estos pacientes (ver Precauciones y Advertencias y Propiedades Farmacocinéticas).

Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

La exposición a Empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave y la experiencia terapéutica en dichos pacientes es limitada (ver Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Empagliflozina + Linagliptina en esta población.

Adulto Mayor

No se requiere ajuste de dosis según la edad. Sin embargo, la función renal y el riesgo de agotamiento del volumen deben tenerse en cuenta en pacientes de edad avanzada (ver Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas). Con base en una experiencia muy limitada en pacientes de 75 años y mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con Empagliflozina + Linagliptina en esta población (ver Precauciones y Advertencias y Propiedades Farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Empagliflozina + Linagliptina en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Modo de Uso

Los comprimidos recubiertos son para uso oral y se pueden tomar con o sin comida a cualquier hora del día a intervalos regulares. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con agua. Si se omite una dosis, y faltan 12 horas o más para la próxima dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. La siguiente debe tomarse a la hora habitual.

Si se omite una dosis y faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, se debe omitir la dosis y la siguiente debe tomarse a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro inhibidor del Sodio-Glucosa-Co-Transportador-2 (SGLT2), a cualquier otro inhibidor de la Dipeptidil-Peptidasa-4 (DPP-4), o a algunos de los excipientes.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

La reacción adversa más frecuente es la infección del tracto urinario. Las reacciones adversas más graves que pueden presentarse son cetoacidosis, pancreatitis, hipersensibilidad e hipoglucemia. (Ver Precauciones y Advertencias).

Las reacciones adversas que se muestran en la tabla a continuación se enumeran por clasificación de órganos del sistema y se basan en los perfiles de seguridad de la monoterapia con Empagliflozina y Linagliptina. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raro (<1/10,000) y desconocido.

Tabla de Reacciones Adversas



1 derivado de experiencias de Empagliflozina

2 derivados de experiencias de Linagliptina

\*Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se espera un aumento del riesgo de hipoglucemia con el tratamiento concomitante de insulina y/o sulfonilurea (ver Precauciones y Advertencias)

Hipoglucemia con Empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia depende de la terapia. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia aumenta en pacientes tratados con Empagliflozina cuando se administraron como complemento de metformina más sulfonilurea, complemento a insulina basal +/- metformina y +/- sulfonilurea y complemento de insulina MDI con o sin metformina.

Hipoglucemia mayor con Empagliflozina (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos hipoglucémicos importantes es baja (<1%) y similar para Empagliflozina como monoterapia, como complemento de metformina +/- sulfonilurea, y como complemento de pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con eventos hipoglucemiantes mayores aumenta en pacientes tratados con Empagliflozina en comparación con placebo cuando se administraron como complemento de insulina basal +/- metformina y +/- sulfonilurea y complemento de insulina MDI con o sin metformina.

Hipoglucemia con Linagliptina

La reacción adversa con mayor frecuencia con Linagliptina es la hipoglucemia bajo la combinación triple, Linagliptina más metformina más sulfonilurea.

Infección del tracto urinario

Empagliflozina + Linagliptina, no hay diferencias notables en la frecuencia de infecciones del tracto urinario en pacientes tratados con Empagliflozina+Linagliptina, en comparación con los pacientes tratados con Empagliflozina y Linagliptina. (Ver Precauciones y Advertencias).

Se puede presentar infección del tracto urinario más frecuentemente para Empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La infección del tracto urinario se presenta con mayor frecuencia en pacientes femeninas tratadas con Empagliflozina.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

En ensayos clínicos con Empagliflozina + Linagliptina, las infecciones genitales en pacientes tratados con Empagliflozina + Linagliptina se puede presentar con mayor frecuencia que con Linagliptina pero con menos frecuencia que con Empagliflozina.

Se puede presentar con mayor frecuencia moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales para Empagliflozina. Estas infecciones son más frecuentes para Empagliflozina en pacientes de sexo femenino, y la diferencia en la frecuencia es menos pronunciado en los pacientes varones. Las infecciones del tracto genital son leves y moderados en intensidad, ninguno es grave en intensidad.

Aumento de la micción

Se puede presentar un aumento de la micción en pacientes tratados con Empagliflozina + Linagliptina con mayor frecuencia que con Linagliptina y con una frecuencia similar a la de Empagliflozina.

Con Empagliflozina, se presenta un aumento de la micción (incluidos los términos predefinidos de polaquiuria, poliuria, nocturia) a frecuencias más altas en pacientes tratados con Empagliflozina. El aumento de la micción es principalmente de intensidad leve o moderada.

Reducción de volumen (Hipovolemia)

No hay diferencias notables en la frecuencia de reducción de volumen en pacientes tratados con Empagliflozina + Linagliptina en comparación con los pacientes tratados con Empagliflozina y Linagliptina.

Con Empagliflozina, la frecuencia global de la depleción de volumen (incluyendo la presión términos predefinido sangre (ambulatoria) disminuye, la presión arterial sistólica disminuye, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) es similar en los pacientes tratados con Empagliflozina. La frecuencia de eventos de disminución de volumen aumenta en pacientes de 75 años y mayores tratados con Empagliflozina.

Aumento de creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular

En ensayos clínicos con Empagliflozina, la frecuencia general de pacientes con aumento de creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre Empagliflozina.

Adulto Mayor

En ensayos clínicos, diecinueve pacientes de 75 años o más fueron tratados con Empagliflozina + Linagliptina. Ningún paciente era mayor de 85 años. El perfil de seguridad de Empagliflozina + Linagliptina no difirió en los ancianos. De acuerdo a la experiencia con empagliflozina, los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de hipovolemia (ver Posología y Modo de uso, Precauciones y Advertencias y Propiedades Farmacocinéticas)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Cetoacidosis diabética (CAD)

Empagliflozina + Linagliptina no debe usarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Se puede presentar casos raros de CAD, incluidos casos potencialmente mortales en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluida la Empagliflozina. En varios casos, la presentación de la afección puede ser atípica con valores de glucosa en sangre solo moderadamente aumentados, inferiores a 14 mmol/L (250 mg/dL). No se sabe si DKA es más probable que ocurra con dosis más altas de Empagliflozina.

Se debe considerar el riesgo de CAD en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia. Los pacientes deben ser evaluados para detectar cetoacidosis de inmediato si se presentan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o se diagnostica CAD, el tratamiento con Empagliflozina debe suspenderse inmediatamente.

El tratamiento debe interrumpirse en pacientes hospitalizados por procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedades médicas graves. Se recomienda la monitorización de cetonas en estos pacientes. La medición de los niveles de cetonas en sangre se prefiere a la orina. El tratamiento con Empagliflozina puede reiniciarse cuando los valores de cetonas son normales y la condición del paciente se ha estabilizado.

Antes de iniciar la Empagliflozina, se deben considerar los factores en la historia del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva de función de células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación severa, pacientes para quienes se reducen las dosis de insulina y pacientes con mayores requerimientos de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores de SGLT2 deben usarse con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras están en tratamiento con inhibidores de SGLT2, a menos que se identifique y resuelva otro factor precipitante claro.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe usar Empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia común cuando los pacientes con diabetes tipo 1 son tratados con inhibidores de SGLT2.

Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia.

Empagliflozina y Linagliptina como agentes únicos mostraron una incidencia de hipoglucemia cuando se usa sola o en combinación con otros antidiabéticos que no se sabe que causan hipoglucemia (por ejemplo, metformina, tiazolidinedionas).

Cuando se usa en combinación con antidiabéticos que se sabe que causan hipoglucemia (p. Ej. Sulfonilureas y/o insulina), la incidencia de hipoglucemia de ambos agentes aumenta (ver Reacciones Adversas).

No hay datos sobre el riesgo de hipoglucemia de Empagliflozina + Linagliptina cuando se usa con insulina y/o sulfonilurea. Sin embargo, se recomienda precaución cuando Empagliflozina + Linagliptina se usa en combinación con antidiabéticos. Se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina (ver Posología y Modo de uso y Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda.

Se puede presentar pancreatitis aguda en pacientes que toman Linagliptina. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender Empagliflozina + Linagliptina; Si se confirma la pancreatitis aguda, Empagliflozina + Linagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Monitoreo de la función renal.

Debido al mecanismo de acción, la eficacia glucémica de la Empagliflozina depende de la función renal (ver Posología y Modo de Uso, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas). Por lo tanto, se recomienda la evaluación de la función renal:

 Antes del inicio de Empagliflozina + Linagliptina y periódicamente durante el tratamiento, es decir, al menos una vez al año,

 Antes del inicio de cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con una TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m2 o CrCl <60 mL/min, puede ser necesario evitar, ajustar la dosis o suspender Empagliflozina + Linagliptina (para más detalles, ver Posología y Modo de Uso). Empagliflozina + Linagliptina debe suspenderse cuando el eGFR está persistentemente por debajo de 45 mL/min/1,73 m2 o el CrCl está persistentemente por debajo de 45 mL/min. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o en pacientes en diálisis, Empagliflozina + Linagliptina no debe usarse, ya que no se espera que la Empagliflozina sea efectiva en estos pacientes (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Uso en pacientes con riesgo de agotamiento del volumen.

Según el modo de acción de los inhibidores de SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a una disminución moderada de la presión arterial (ver Propiedades Farmacodinámicas). Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes para quienes una caída de la presión sanguínea inducida por Empagliflozina podría representar un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en terapia antihipertensiva (p. Ej., Tiazidas y diuréticos de asa, ver también Interacciones con Medicamentos y Alimentos) con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años o más.

En el caso de afecciones que pueden conducir a la pérdida de líquidos (p. Ej., Enfermedades gastrointestinales), se recomienda un control cuidadoso del estado del volumen (p. Ej., Examen físico, mediciones de la presión arterial, pruebas de laboratorio que incluyen hematocrito) y electrolitos para pacientes que reciben Empagliflozina. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con Empagliflozina + Linagliptina hasta que se corrija la pérdida de líquido.

Infecciones del tracto urinario

La incidencia de infecciones del tracto urinario es en general similar entre los pacientes tratados con Empagliflozina + Linagliptina y los pacientes tratados con Empagliflozina o Linagliptina. Las frecuencias son comparables a la incidencia de infecciones del tracto urinario con Empagliflozina (ver Reacciones Adversas).

Se puede presentar casos de infecciones complicadas del tracto urinario, como pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con Empagliflozina, se debe considerar la interrupción temporal de Empagliflozina + Linagliptina en pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se puede presentar casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de sexo femenino y masculino que toman inhibidores de SGLT2. Este es un evento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrotizante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe suspender Empagliflozina + Linagliptina y se debe iniciar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputaciones de miembros inferiores

Se puede presentar un aumento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes sobre el cuidado preventivo rutinario de los pies.

Lesión hepática

Se puede presentar casos de lesión hepática con Empagliflozina. No se ha establecido una relación causal entre la Empagliflozina y la lesión hepática.

Falla cardiaca

Según referencia bibliográfica, la experiencia con Empagliflozina en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no hay experiencia en estudios clínicos con Empagliflozina en la clase III-IV de NYHA. En el estudio EMPA-REG RESULTADO, 10.1% de los pacientes fueron reportados con insuficiencia cardíaca al inicio del estudio. La reducción de la muerte cardiovascular en estos pacientes fue consistente con la población general del estudio.

Evaluaciones de laboratorio de orina

Debido al mecanismo de acción de la Empagliflozina, los pacientes que toman Empagliflozina + Linagliptina tendrán un resultado positivo de glucosa en la orina.

Hematocrito elevado

Se puede presentar un aumento del hematocrito con el tratamiento con Empagliflozina (ver Reacciones Adversas).

Adulto Mayor

Se puede presentar un mayor riesgo de reducción de volumen de reacciones adversas en pacientes de 75 años y mayores, tratados con Empagliflozina, especialmente a 25 mg/día (ver Reacciones Adversas). Por lo tanto, se debe prestar especial atención a su ingesta de volumen en el caso de medicamentos administrados de forma concomitante que pueden conducir a una disminución del volumen (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA). La experiencia terapéutica es limitada con Empagliflozina + Linagliptina en pacientes >75 años de edad, y no hay experiencia disponible en pacientes de 85 años y mayores. No se recomienda iniciar la terapia con Empagliflozina + Linagliptina en esta población (ver Posología y Modo de Uso).

Penfigoide ampolloso

Se puede presentar penfigoide ampolloso en pacientes que toman Linagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, se debe suspender Empagliflozina + Linagliptina.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Empagliflozina + Linagliptina.

No se recomienda ajustar la dosis de Empagliflozina + Linagliptina cuando se administra conjuntamente con medicamentos comúnmente recetados, excepto los mencionados a continuación.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, se puede requerir una dosis más baja de insulina o sulfonilureas para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con Empagliflozina + Linagliptina (ver Posología y Modo de Uso, Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas).

Diuréticos

La Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y de asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver Precauciones y Advertencias).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la Empagliflozina

La Empagliflozina se excreta principalmente sin cambios. Una fracción menor se metaboliza a través de uridina 5'- difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); por lo tanto, no se espera un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de UGT sobre la Empagliflozina (ver Propiedades Farmacocinéticas). No se ha estudiado el efecto de la inducción de UGT sobre la Empagliflozina. Se debe evitar la administración conjunta con inductores conocidos de enzimas UGT debido al riesgo de disminución de la eficacia de la Empagliflozina.

La administración conjunta de Empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y OAT3, da como resultado un aumento del 26% en las concentraciones plasmáticas máximas de Empagliflozina (Cmax) y un aumento del 53% en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor in vitro de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la Empagliflozina Cmax aumentó en un 15% y el AUC aumentó en un 59% después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta con rifampicina dio como resultado un aumento del 75% en la Cmax y un aumento del 35% en el AUC de la Empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de Empagliflozina no se vio influenciada por la administración conjunta con metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, Linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de la Empagliflozina en otros medicamentos.

Los estudios de interacción realizados en pacientes sanos sugieren que la Empagliflozina no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, Linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales.

Efectos de otros medicamentos sobre la Linagliptina

La administración conjunta de rifampicina disminuyó la exposición a la Linagliptina en un 40%, lo que sugiere que la eficacia de la Linagliptina puede reducirse cuando se administra en combinación con un fuerte inductor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP), particularmente si se administra a largo plazo (ver Propiedades Farmacocinéticas). No se ha estudiado la administración conjunta con otros inductores potentes de P-gp y CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

La administracion conjunta de una dosis oral única de 5mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200mg de ritonavir, un potente inhibidor de la P-glicoproteína y CYP3A4, aumentó el AUC y Cmax de Linagliptina aproximadamente el doble y triple, respectivamente. Las concentraciones no unidas, que generalmente son inferiores al 1% a la dosis terapéutica de Linagliptina, aumentaron de 4 a 5 veces después de la administración conjunta con ritonavir. Las simulaciones de las concentraciones plasmáticas de Linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento de la exposición no se asociará con un aumento de la acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de Linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, no se esperarían interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína P/CYP3A4.

Los estudios de interacción realizados en pacientes sanos sugieren que la farmacocinética de Linagliptina no se vio influenciada por la administración conjunta con metformina y glibenclamida.

Efectos de la Linagliptina sobre otros medicamentos.

La Linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 débil y moderado de la isoenzima CYP basada en mecanismos, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La Linagliptina es un sustrato de la glucoproteína P e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glucoproteína P con baja potencia.

La Linagliptina no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina, Empagliflozina o anticonceptivos orales que proporcionan evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C8 y transportador catiónico orgánico (OCT).

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas

Con dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada) o dosis diarias múltiples de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada) en pacientes con la diabetes tipo 2 no se espera que se presente toxicidad. La empagliflozina puede aumentar la excreción de glucosa en orina, lo que conduce a un aumento en el volumen de orina. El aumento en el volumen de orina no es dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo.

Con dosis únicas de hasta 600 mg de Linagliptina (equivalente a 120 veces la dosis recomendada) generalmente son bien toleradas. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ejemplo, eliminar material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico e instituir medidas clínicas según sea necesario.

No se ha estudiado la eliminación de Empagliflozina por hemodiálisis. No se espera que la Linagliptina se elimine en un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Trastornos de la fertilidad: No se han realizado estudios del efecto sobre la fertilidad humana con Empagliflozina + Linagliptina o con los principios activos individuales.

Embarazo: No existen datos sobre el uso de Empagliflozina y Linagliptina en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Empagliflozina + Linagliptina durante el embarazo.

Lactancia: No hay datos disponibles en humanos sobre la excreción de Empagliflozina y Linagliptina en la leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos o lactantes. Empagliflozina + Linagliptina no debe usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Empagliflozina + Linagliptina tiene una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen y usan máquinas, en particular cuando Empagliflozina + Linagliptina se usa en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe que causan hipoglucemia (p. Ej., Insulina y análogos, sulfonilureas).

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C

PRESENTACION:

- Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

- Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

- Paquete de 100 cajas conteniendo 30 comprimidos recubiertos

(Presentación Hospitalaria)

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS