

GLICINAL® DAPAGLIFLOZINA

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dapagliflozina.....	10 mg
(como Dapagliflozina propanodiol monohidrato)	
Crospovidona, sílice coloidal, lactosa monohidrato CD,	
celulosa microcristalina, estearato de magnesio,	
dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa,	
polietilenglicol y polisorbato 80.....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Fármaco usado en diabetes, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).
Código ATC: A10BK01.

INDICACIONES

GLICINAL® está indicado en adultos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada en combinación con la dieta y el ejercicio:

- Como monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia.
- En adición a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

GLICINAL® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

GLICINAL® está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente (Ki: 0,55 nM) de SGLT2.

La inhibición del SGLT2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduce a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y en la preservación de la función renal. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal. Los beneficios cardíacos y renales de la dapagliflozina no dependen únicamente del efecto reductor de la glucosa en la sangre y no se limitan a los pacientes con diabetes, como se demostró en los estudios clínicos.

La dapagliflozina mejora los niveles de glucosa plasmática en ayunas y posprandial reduciendo la reabsorción renal de la glucosa, lo que conduce a la excreción de glucosa en orina. Esta excreción de glucosa (efecto glucosúrico) se observa después de la primera dosis, es continua durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante el tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. Por tanto, en sujetos con glucosa sanguínea normal, la dapagliflozina tiene una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. La dapagliflozina actúa con independencia de la secreción de insulina y de la acción de la insulina. Se ha observado una mejoría de la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) en los estudios clínicos con dapagliflozina.

El SGLT2 se expresa de forma selectiva en el riñón. La dapagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es > 1.400 veces más selectiva por el SGLT2 frente al SGLT1, el principal transportador intestinal responsable de la absorción de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina en sujetos sanos y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 después de la administración de dapagliflozina. Se excretaron aproximadamente 70 g de glucosa en orina al día (equivalente a 280 Kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg/día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 durante 12 semanas. Se observaron indicios de una excreción de la glucosa sostenida en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa con dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumenta el volumen de orina en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Los incrementos del volumen de orina observados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dapagliflozina 10 mg se mantuvieron a las 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml/día. El aumento del volumen de orina se asoció a una ligera elevación transitoria de la excreción urinaria de sodio que no se asoció a alteraciones de la concentración sérica de sodio. La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de forma transitoria (durante 3 - 7 días) y estuvo acompañada de una reducción mantenida de la concentración sérica de ácido úrico. A las 24 semanas, las reducciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fueron de - 48,3 a - 18,3 micromoles/l (- 0,87 a - 0,33 mg/dl).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: la dapagliflozina se absorbió bien y con rapidez tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de dapagliflozina, se alcanzaron normalmente en las 2 horas siguientes a la administración en ayunas. La media geométrica en estado estacionario de los valores de la C_{max} y el AUC_T de dapagliflozina tras la administración de dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día, fueron de 158 ng/ml y 628 ng h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de dapagliflozina tras la administración de una dosis de 10 mg es del 78 %. La administración con una comida rica en grasas redujo la C_{max} de la dapagliflozina hasta un 50 % y prolongó el T_{max} en 1 hora aproximadamente, pero no influyó en el AUC en comparación con la administración en ayunas. Se consideró que estos cambios no fueron clínicamente significativos. Por lo tanto, GLICINAL® puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: la dapagliflozina se une a las proteínas en un 91 % aproximadamente. La unión a las proteínas no se modificó en presencia de diversas enfermedades (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática). El volumen de distribución en estado estacionario de dapagliflozina fue de 118 l.

Biotransformación: la dapagliflozina es extensamente metabolizada y produce principalmente dapaglifozina 3-O-glucurónido, un metabolito inactivo. Ni dapagliflozina 3-O-glucurónido ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes. La formación de dapagliflozina 3-O-glucurónido está mediada por la UGT1A9, una enzima presente en el hígado y el riñón, y el metabolismo mediado por el CYP es una vía de aclaramiento menor en humanos.

Eliminación: después de la administración de una dosis oral única de dapagliflozina 10 mg a sujetos sanos, la semivida terminal plasmática media (t_{1/2}) de dapagliflozina fue de 12,9 horas. El aclaramiento sistémico total medio de dapagliflozina administrada vía intravenosa fue de 207 ml/min. La dapagliflozina y los metabolitos relacionados se eliminan fundamentalmente mediante excreción urinaria y menos del 2 % como dapagliflozina intacta. Tras la administración de una dosis de 50 mg de [¹⁴C]-dapagliflozina, se recuperó el 96 %, el 75 % en orina y el 21 % en heces. En heces, aproximadamente el 15 % de la dosis se excretó como fármaco original.

Linealidad: la exposición a dapagliflozina se incrementó de forma proporcional al aumento de la dosis de dapagliflozina en el intervalo de 0,1 a 500 mg, y su farmacocinética no cambió con el tiempo con la administración diaria repetida durante hasta 24 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: en el estado estacionario (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por el aclaramiento plasmático de iohexol) tuvieron exposiciones sistémicas medias a dapagliflozina que fueron un 32 %, 60 % y 87 % superiores, respectivamente, a las observadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en estado estacionario dependió en gran medida de la función renal y 85, 52, 18 y 11 g de glucosa/día fueron excretados por sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y función renal normal o insuficiencia leve, moderada o grave, respectivamente. No se conoce el efecto de la hemodiálisis sobre la exposición a la dapagliflozina. El efecto de una función renal reducida sobre la exposición sistémica fue evaluado en un modelo farmacocinético de población. De forma consistente con resultados previos, el modelo predijo que el AUC era mayor en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con pacientes con función renal normal, y que no era significativamente diferente en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus tipo 2.

Insuficiencia hepática: en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y AUC de dapagliflozina fueron hasta un 12 % y un 36 % mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos equiparados. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) la C_{max} y el AUC medios de dapagliflozina fueron un 40 % y un 67 % mayores que en los controles sanos equiparados, respectivamente.

Edad avanzada (≥ 65 años): no hay un aumento clínicamente significativo en la exposición únicamente en función de la edad en sujetos de hasta 70 años de edad. Sin embargo, cabe esperar un aumento en la exposición debido a la disminución en la función renal relacionada con la edad. No hay suficientes datos para sacar conclusiones sobre la exposición en pacientes > 70 años de edad.

Población pediátrica: no se ha estudiado la farmacocinética en la población pediátrica.

Sexo: se ha calculado que el AUC_{ss} medio de dapagliflozina en mujeres es aproximadamente un 22 % mayor que en los hombres.

Raza: no hay diferencias clínicamente significativas en las exposiciones sistémicas entre las razas blanca, negra o asiática.

Peso corporal: se ha observado que la exposición a dapagliflozina disminuye con el aumento de peso. En consecuencia, los pacientes con bajo peso corporal pueden presentar una exposición ligeramente aumentada, y pacientes con pesos elevados una exposición ligeramente disminuida. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Diabetes mellitus tipo 2

- La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.
- Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Insuficiencia cardíaca

- La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.
- En los ensayos clínicos, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la insuficiencia cardíaca.

Enfermedad renal crónica

- La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.
- En los ensayos clínicos, la dapagliflozina se administró junto con otras terapias para la enfermedad renal crónica. GLICINAL® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

En pacientes con diabetes mellitus, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular [TFG] es < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus si se necesita un control glucémico mayor.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg cuando se indique.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

GLICINAL® no está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años. No hay datos disponibles.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Insuficiencia renal: debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

La eficacia hipoglucemiante de la dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce cuando la TFG es < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, tóxico, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática: existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes con depleción del volumen y/o hipotensión: debido a su mecanismo de acción, la dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos. Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre. Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética: los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar con dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2: se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

Diabetes mellitus tipo 1: la dapagliflozina no se ha estudiado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. No se recomienda el tratamiento de estos pacientes con dapagliflozina 10 mg.

En los estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, los pacientes presentaron mayor número de episodios CAD en comparación con el grupo de placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier): se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir GLICINAL® e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario: la excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la uresepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años): los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Insuficiencia cardíaca: existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Enfermedad renal crónica: no hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Amputación de miembros inferiores: se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina: debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando GLICINAL®, presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina se produce principalmente vía glucurono-conjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina no fue inhibidora del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductora de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efectos de otros medicamentos sobre la dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19 % del AUC de la simvastatina y un 31 % del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5 - AG, ya que las medidas del 1,5 - AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de la dapagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo correspondiente al segundo y tercer trimestres del embarazo humano. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dapagliflozina durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Cuando se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con dapagliflozina.

Lactancia

Se desconoce si la dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran la excreción de dapagliflozina/metabolitos en la leche, así como efectos farmacológicos en las crías lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. La dapagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la dapagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. En ratas macho y hembra, la dapagliflozina no tuvo efectos sobre la fertilidad en ninguna de las dosis analizadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de GLICINAL® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe alertarse a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza dapagliflozina en combinación con una sulfonilurea o insulina.

REACCIONES ADVERSAS

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto preespecificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes - año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica, se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 ml/min/1,73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFGe disminuía a niveles por debajo de 25 ml/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla reacciones adversas

Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo ^a y experiencia poscomercialización					
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a, b, c} Infección del tracto urinario ^{a, b, d}	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b, i}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 1) ^{b, i, k}	Depleción del volumen ^{b, e} Sed**	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b, i, l}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^j			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{a, f}	Nicturia**		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial** ^b Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30 % con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33 % con placebo. Los valores de hematocrito > 55 % fueron notificados en el 1,3 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4 % de los sujetos con placebo.
^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5 % frente a -0,0 %; colesterol HDL 6,0 % frente a 2,7 %; colesterol LDL 2,9 % frente a -1,0 %; triglicéridos -2,7 % frente a 0,7 %.
ⁱ Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.
^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N = 5.936, Control total, N = 3.403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4 %) y en el control total (1,4 %), respectivamente.
^k La frecuencia de la reacción adversa se identificó a partir de la población total del estudio en 2 estudios controlados con placebo en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.
^l Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en el promedio anual.
* Notificadas en ≥ 2 % de los sujetos y ≥ 1 % más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
** Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en ≥ 0,2 % de los sujetos y un ≥ 0,1 % más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5 % y 0,6 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4 % y 1,2 % para dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3 %) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, hubo 3 (0,1 %) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1 %) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5 %) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glicemiprida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glicemiprida (6,0 % y 7,9 %, respectivamente) que en el grupo de placebo más glicemiprida (2,1 % y 2,1 %, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5 % y 1,0 % de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5 % de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3 % y 53,1 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0 % y 41,6 % de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8 % de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7 % de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7 %) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0 %) pacientes tratados con placebo.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2 %) pacientes en ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo; y se observaron sólo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7 %) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3 %) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1 % y 0,7 %, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2 % de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5 %) y 207 (2,4 %) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9 %) y 70 (0,8 %) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAII). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 170 (7,2 %) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5 %) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0 %]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6 %]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial.

En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 120 (5,6 %) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9 %) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7 %) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7 %) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente

con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7 % frente al 3,5 %, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9 %) acontecimientos frente a 109 (1,3 %) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6 %) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7 %) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2 %) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo.

En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3 %) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8 %) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4 %) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1 %) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9 %] frente a 4 [0,6 %] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1 %] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (por ejemplo, descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2 % y el 1,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3 % y el 0,8 % de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozina 10 mg frente a 9,3 % con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 0,5 mg/dl desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo.

En el estudio en pacientes con enfermedad renal crónica, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4,0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 ml/min/1,73 m² para placebo.

SOBREDOSIFICACION

La dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con las dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

Si ocurre una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
Tel: (011) 4962-6666/2247.
Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"
Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.
Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACION

Envases con 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 09.23.