

**Zemimet® 50/1000 tabletas recubiertas de liberación prolongada
(Tartrato de gemigliptina sesquihidratado / 1000 mg de clorhidrato de metformina)**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Zemimet® tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zemimet® 50/1000 mg tabletas recubiertas

Cada tableta de Zemimet® contiene tartrato de gemigliptina sesquihidratado, equivalente a 50 mg de gemigliptina, y 1000 mg de clorhidrato de metformina (liberación prolongada). Para una lista completa de excipientes ver numeral 6.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Zemimet® 50/1000 mg tabletas recubiertas de liberación prolongada.

Zemimet® 50/1000mg es una tableta de forma oblonga, color marrón, revestida con película.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicación terapéutica

Zemimet® está indicado como complemento de dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Zemimet® puede administrarse:

- 1) Como tratamiento inicial de pacientes vírgenes a tratamiento con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio solos.
- 2) En pacientes con control glucémico inadecuado con la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- 3) En combinación con una sulfonilurea en pacientes con control inadecuado con su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.
- 4) En pacientes que ya reciben una combinación idéntica de gemigliptina y metformina como tabletas separadas.

4.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis de Zemimet® debe individualizarse con base en el régimen actual de efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos secundarios gastrointestinales asociados con la metformina. En general, Zemimet® debe administrarse una vez al día con alimentos, por la noche.

- La dosis inicial recomendada de Zemimet® para pacientes que requieren 50 mg de gemigliptina y que no están siendo tratados con metformina es de 50 mg de gemigliptina y 500 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día, con un aumento gradual de la dosis para disminuir los efectos adversos gastrointestinales debidos a la metformina.
- Para pacientes con un control glucémico inadecuado con monoterapia con metformina o en pacientes con control glucémico inadecuado con la combinación dual de metformina y sulfonilurea, la dosis diaria de Zemimet® es 50 mg de gemigliptina y la dosis de metformina que ya estuviera tomando el paciente. Cuando se cambia a metformina de liberación inmediata a metformina de liberación prolongada, se debe vigilar estrechamente el control glucémico y se debe ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de la glucosa sanguínea.
- Cuando se use en combinación con una sulfonilurea, puede requerirse una menor dosis de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.
- Para pacientes que cambien de coadministración de gemigliptina y metformina, se deberá iniciar Zemimet® a la dosis de gemigliptina y metformina que ya se esté tomando. Al cambiar de metformina de liberación inmediata a sostenida, se deberá monitorear estrechamente el control glucémico y se ajustará la dosis, con base en las mediciones de glucosa en sangre.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Zemimet® en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglucemiantes orales, y que cambiaron a Zemimet®. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 deberá realizarse con precaución y con un monitoreo apropiado, puesto que pueden ocurrir cambios en el control glucémico.

La máxima dosis diaria recomendada es 50 mg de gemigliptina y 2000 mg de metformina de liberación prolongada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática

Zemimet® no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2).

Adultos mayores

Dado que metformina y gemigliptina se excretan por vía renal, se deberá usar Zemimet® con precaución al incrementarse la edad. Es necesario el monitoreo de la función renal, para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con metformina, particularmente en los adultos mayores. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años de edad es limitada, y deberá tratarse con

precaución a esta población (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca

Se tiene una experiencia clínica limitada en pacientes con estado funcional cardíaco de clase I Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Por consiguiente, se deberá usar gemigliptina con precaución en esta población. No se recomienda Zemimet® en pacientes con estado funcional cardíaco clases II - IV en la escala NYHA.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y efectividad en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

Método de administración

Zemimet® deberá tomarse una vez al día con la cena, para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con metformina.

La tableta de Zemimet® debe ser ingerida completa; no debe ser partida, triturada ni masticada antes de ingerirse.

De olvidarse una dosis, se deberá tomar tan pronto el paciente lo recuerde. No debe tomarse dosis doble el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Zemimet® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquier componente de la fórmula (ver la sección de *Presentaciones*), con historia de reacciones graves de hipersensibilidad, es decir, angioedema o anafilaxia o hipersensibilidad a algún otro inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y severa (creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL en hombres, ≥ 1.4 mg/L en mujeres o depuración anormal de creatinina), (ver secciones 4.2 y 4.4);
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, como:
 - Deshidratación
 - Infección severa
 - Choque
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4);
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia de tejidos, como:
 - Paro cardíaco o respiratorio
 - Infarto del miocardio reciente
 - Choque

- Insuficiencia hepática
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo
- Lactancia

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

General

Zemimet® no deberá usarse en pacientes con diabetes tipo 1, y tampoco para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Reacción de hipersensibilidad

Dado que Zemimet® contiene gemigliptina, no deberá usarse en pacientes que han tenido cualquier reacción grave de hipersensibilidad a los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) o a biguanidas.

Pancreatitis aguda

En los estudios clínicos realizados con gemigliptina, no se reportaron reacciones adversas de pancreatitis aguda relacionada con gemigliptina. Sin embargo, se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes que tomaron otros inhibidores del receptor de dipeptidil peptidasa (DDP-4). Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Si se sospecha pancreatitis, se deberá discontinuar gemigliptina y no reiniciarse. Se deberá tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Uso con medicamentos que causan hipoglucemia

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemia. Por consiguiente, podría ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea, para reducir el riesgo de hipoglucemia, al usarse en combinación con Zemimet®.

Artralgia severa e incapacitante

Se han reportados casos post-comercialización de artralgias severas incapacitantes en pacientes bajo tratamiento con otros inhibidores de DPP-4. Los síntomas han aparecido desde unos días después del inicio del tratamiento hasta tras varios años de terapia sostenida. Se observó una mejoría sintomática con la suspensión del medicamento. Un subgrupo de pacientes tuvo reactivación de la sintomatología al reiniciar el mismo inhibidor de la DPP-4 u otro medicamento de la misma clase terapéutica. Si bien no hay reportes de este tipo para la gemigliptina, debe considerarse el uso de inhibidores de la DPP-4 como una posible causa de artralgias severas y, si esta llegase a ocurrir, se debe probar el efecto de la discontinuación del medicamento.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina, un componente of Zemimet®. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes que toman metformina han ocurrido principalmente en diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse al evaluarse otros factores de riesgo como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva

de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los hallazgos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático de más de 5 mmol/L, e incrementos en la brecha aniónica y la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, se deberá discontinuar el tratamiento y hospitalizar al paciente de inmediato (ver sección 4.9).

Función renal

Dado que metformina se excreta por vía renal. La acidosis láctica relacionada a la metformina se incrementa con el grado de insuficiencia renal; se deberán determinar regularmente las concentraciones de creatinina sérica:

- Cuando menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- Cuando menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior normal, o mayor a éste, y en pacientes ancianos.

La función renal deteriorada en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se deberá poner especial cuidado en situaciones en las que la función renal pudiera deteriorarse, por ejemplo, al iniciarse terapia antihipertensiva o diurética o al iniciarse tratamiento con un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (AINE).

Cirugía

Dado que Zemimet® contiene metformina, se deberá discontinuar el tratamiento 48 horas antes de cirugías electivas con anestesia general, espinal o epidural. No se deberá reanudar Zemimet® antes de 48 horas y sólo después de reevaluar la función renal y determinarla como normal.

Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados, puede causar insuficiencia renal que ha sido asociada con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina. Por consiguiente, se deberá discontinuar Zemimet® antes o al momento de realizar cualquier prueba que utilice éste tipo de agentes de contraste, y no se reiniciará Zemimet® sino hasta que hayan pasado 48 horas de haber realizado dicha prueba, y se posterior después de haberse revalorado la función renal y sea determinada como normal (ver sección 4.5).

Hipotiroidismo

En pacientes con hipotiroidismo, se recomienda el monitoreo regular de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (ver la sección 4.8).

Vitamina B12

Se ha asociado el tratamiento a largo plazo de metformina con una disminución en las concentraciones séricas de vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda monitorear el nivel de vitamina B12 (ver la sección 4.8).

Otras precauciones

Todos los pacientes deberán continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar la dieta con restricción de energía.

Se deberán realizar regularmente las pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción.

La co-administración de dosis múltiples de gemigliptina y metformina no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina o metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios formales de interacción de Zemimet®. La siguiente información refleja la información actualmente disponible para cada una de las sustancias activas.

Evaluación *in vitro* de interacciones

Gemigliptina

La enzima que metaboliza gemigliptina es CYP3A4. Los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no es inhibidora de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, y tampoco induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ó 3A4. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas vías metabólicas. Asimismo, los estudios *in vitro* indican que gemigliptina no induce glicoproteína p (gp-p), e inhibe ligeramente el transporte mediado por gp-p a altas concentraciones. Por consiguiente, es poco probable que gemigliptina cause interacciones con otros sustratos gp-p a concentraciones terapéuticas.

Efectos de gemigliptina sobre otros productos medicinales

En estudios clínicos, gemigliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina y pioglitazona, produciendo evidencias *in vivo* de poca propensión a causar interacciones medicamentosas con sustratos de CYP3A4, CYP2C8 y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

Metformina: la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, disminuyó la C_{máx} de metformina en 13%, aunque no afectó el área bajo la curva (ABC) de metformina.

Pioglitazona: la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, disminuyó la ABC y C_{máx} de pioglitazona en 15% y 17%, respectivamente. Sin embargo, no modificó la ABC y C_{max} de los metabolitos activos de pioglitazona.

Glimepirida: la co-administración de dosis múltiples de 50 mg de gemigliptina con una dosis única

de 4 mg de glimepirida, un sustrato de CYP2C9, no alteró significativamente la farmacocinética de glimepirida en estado estacionario.

Efectos de otros productos médicos sobre gemigliptin

En estudios clínicos, la metformina y la pioglitazona no alteraron significativamente la farmacocinética de gemigliptina. El ketoconazol no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina. Por consiguiente, los inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 no causan interacciones medicamentosas clínicamente significativas. En cambio, la rifampicina disminuyó significativamente la exposición de gemigliptina. Por lo tanto, no se recomienda la co-administración con otros inductores fuertes de CYP3A4, incluyendo rifampicina (rifampina), dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina y fenobarbital.

Metformina: la co-administración repetida de 50 mg de gemigliptina con 2000 mg de metformina, un sustrato de OCT1 y OCT2, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

Pioglitazona: la co-administración repetida de 200 mg de gemigliptina con 30 mg de pioglitazona, un sustrato de CYP2C8 y 3A4, no alteró significativamente la farmacocinética de gemigliptina.

Ketoconazol: la administración repetida de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, incrementó 1.9 veces la ABC de la fracción activa, la suma de gemigliptina y su metabolito activo.

Rifampicina: la administración repetida de dosis múltiples de 600 mg de rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A4, disminuyó la ABC y C_{máx} de gemigliptina en 80% y 59%, respectivamente. La C_{máx} del metabolito activo de gemigliptina no se afectó significativamente, en tanto que disminuyó el ABC en 36%.

Metformina

Combinaciones no recomendadas

Alcohol

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica si hay intoxicación aguda de alcohol (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática), debido a la sustancia activa metformina de Zemimet[®] (ver sección 4.4). Se deberá evitar el consumo de alcohol y productos medicinales que contengan alcohol.

Agentes de contraste yodados

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, lo cual a su vez causa acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Por consiguiente, se debe discontinuar Zemimet[®] antes o al momento de la prueba, y no reanudarse sino hasta después de 48 horas y únicamente después de haber evaluado la función renal como (ver sección 4.4).

Combinaciones que requieren precauciones para su uso

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica o local), los agonistas beta 2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se deberá informar al paciente, y realizarle monitoreo de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con dichos fármacos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante durante el tratamiento con otros medicamentos y al discontinuarlos.

Inhibidores ECA

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir la concentración sanguínea de la glucosa. De ser necesario, la dosis del medicamento hipoglucemiante deberá ajustarse durante el tratamiento con el otro medicamento y al discontinuarse.

Fenprocumona

La metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de la fenprocumona. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo estrecho del INR.

Levotiroxina

La levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de metformina. Se recomienda monitorear las concentraciones de glucosa en sangre, especialmente si se inicia o suspende una terapia de hormona tiroidea, y se deberá ajustar la dosis de metformina si fuera necesario.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios con los fármacos combinados de Zemimet®.

No existen estudios adecuados y bien controlados de mujeres embarazadas que toman gemigliptina. Los estudios en animales han mostrado una toxicidad reproductiva a dosis altas de gemigliptina (ver también la sección 5.3). Debido al alto margen de seguridad, no se ha sugerido ningún riesgo relevante en mujeres embarazadas.

Hasta la fecha, no hay información epidemiológica relevante que esté disponible sobre el uso de la metformina. Los estudios en animales con la metformina no indican efectos dañinos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto ni desarrollo postnatal (ver también la sección 5.3).

Zemimet® no debe utilizarse durante el embarazo. Si la paciente desea embarazarse o si se embaraza, el tratamiento con Zemimet® debe discontinuarse y cambiarse a insulina lo antes posible.

Lactancia

No se han realizado estudios con los fármacos combinados de Zemimet®.

No hay información sobre la excreción de gemigliptina en la leche materna. En los estudios en

animales realizados con los fármacos individuales, tanto la gemigliptina como la metformina se excretaron en la leche de las ratas lactantes.

Zemimet® no debe utilizarse en mujeres que esten en lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios con las sustancias activas combinadas de Zemimet®

No se han realizado estudios sobre los efectos de gemigliptina sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales de gemigliptina o metformina no indican efectos nocivos en la fertilidad de ratas macho o hembra.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y el uso de máquinas.

Zemimet® no tiene influencia conocida sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. Sin embargo, se deberá advertir a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia si se usa Zemimet® en combinación con otros medicamentos antidiabéticos conocidos por causar hipoglucemia (por ejemplo, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

No se han realizado estudios clínicos terapéuticos con tabletas Zemimet® Sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de Zemimet® con gemigliptina y metformina coadministradas.

Gemigliptina

Resumen de perfil de seguridad

Hubo 1468 pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo 1080 pacientes tratados con gemigliptina, aleatorizados en cinco estudios clínicos de eficacia doble ciego, y en 1 controlado, abierto de seguridad y eficacia para evaluar los efectos de la gemigliptina en el control glucémico, así como su perfil de seguridad.

La incidencia general de eventos adversos en pacientes tratados con gemigliptina fue similar a la de los grupos tratados con placebo y control activo con gemigliptina.

La discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue similar en pacientes que recibieron gemigliptina en comparación con placebo (1.4% en comparación con 0.8%).

En ninguno de los estudios clínicos hubo eventos adversos graves relacionados con gemigliptina.

Lista de reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento, no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que se han reportado durante 6 estudios clínicos aleatorizados y controlados.

Las reacciones adversas se presentan por SOC (clase de órganos y sistemas) y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a < 1000) y desconocidas (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas por clasificación por grupos y sistemas en pacientes tratados con gemigliptina

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia n = 1080
Trastornos gastrointestinales	
Malestar abdominal	Poco común
Dolor abdominal superior	Poco común
Estreñimiento	Poco común
Diarrea	Poco común
Dispepsia	Común
Erucción	Poco común
Trastorno gástrico	Poco común
Úlcera gástrica	Poco común
Gastritis hemorrágica	Poco común
Trastorno gastrointestinal	Poco común
Hiperclorhidria	Poco común
Náusea	Poco común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Malestar	Poco común
Inflamación	Poco común
Infecciones e infestaciones	
Bacteriuria asintomática	Poco común
Nasofaringitis	Poco común
Infección de tracto respiratorio superior	Poco común
Infección del tracto urinario	Poco común
Investigaciones	
Alanina aminotransferasa anormal	Poco común
Alanina aminotransferasa incrementada	Poco común
Amilasa incrementada	Poco común
Creatina cinasa sanguínea incrementada	Poco común
Enzimas hepáticas incrementadas	Poco común
Lipasa incrementada	Poco común
Enzimas pancreáticas incrementadas	Poco común
Disminución de peso	Poco común
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Disminución del apetito	Poco común
Hipertrigliceridemia	Poco común

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia n = 1080
Hipoglucemia	Poco común
Hipoglucemia inadvertida	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	Poco común
Mialgia	Poco común
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía diabética	Poco común
Mareo	Poco común
Cefalea	Poco común
Hipoestesia	Poco común
Cefalea tensional	Poco común
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	Poco común
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	
Prurito vulvovaginal	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Epistaxis	Poco común
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	
Reacción de fotosensibilidad	Poco común
Prurito	Poco común
Prurito generalizado	Poco común
Erupción	Poco común
Urticaria	Poco común

Descripción de reacciones adversas selectas

Hipoglucemia

En seis estudios controlados aleatorios de gemigliptina, 15 pacientes (1.4%) reportaron hipoglucemia. La hipoglucemia experimentada por los pacientes en los estudios clínicos se consideró mayormente de intensidad leve, y los pacientes se recuperaron completamente.

Hipersensibilidad

En el estudio con control activo de combinación (gemigliptina con metformina), un total de dos pacientes (1.71%) que recibieron 25 mg de gemigliptina dos veces al día como una dosis estable de metformina durante las primeras 24 semanas, y 50 mg una vez al día en las últimas 28 semanas, reportaron reacciones anafilácticas, que no estuvieron relacionadas con la exposición con la gemigliptina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Metformina

La tabla 2 presenta reacciones adversas que se han reportado durante los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas están listadas por clasificación de sistema y órgano, y por categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común

($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$) y desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas por clasificación por grupos y sistemas en pacientes tratados con metformina

Clasificación por grupos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia hemolítica	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Acidosis láctica ^a	Muy rara
Deficiencia de vitamina B12 ^b	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	
Sabor metálico	Común
Encefalopatía	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales ^c	Muy común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Eritema	Muy rara
Fotosensibilidad	Desconocida
Investigaciones	
Reducción de la concentración de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo	Desconocida
Hipomagnesemia en el contexto de diarrea	Desconocida
^a Véase sección 4.4. ^b Se ha observado una disminución en la absorción de vitamina B12, con disminución de las concentraciones séricas, en pacientes tratados a largo plazo con metformina, y en general no parece tener significancia clínica. Sin embargo, en la experiencia post-comercialización se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (frecuencia desconocida) (ver sección 4.4) ^c Durante el inicio de la terapia ocurren frecuentemente síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal e inapetencia, y en la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente.	

Reporte las reacciones adversas y quejas de calidad a Farmacovigilancia Rheo Pharma al correo electrónico pv@rheopharma.com

4.9 Sobredosis

No existen datos relacionados con la sobredosis de Zemimet®

Gemigliptina

Durante los estudios clínicos con sujetos sanos, se administraron repetidamente dosis de hasta 600 mg de gemigliptina durante 10 días. Se observó un caso de frecuencia cardiaca incrementado a una dosis de 600 mg de gemigliptina. No hay experiencia con dosis diarias de

más de 600 mg en estudios clínicos. En caso de una sobredosis, es razonable utilizar las medidas usuales de apoyo, por ejemplo, eliminar material no absorbido del tubo digestivo, utilizar monitoreo clínico (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instituir terapia de soporte según lo indique el estado del paciente.

Metformina

Una dosis alta de metformina (o riesgo coexistente de acidosis láctica) puede causar acidosis láctica, que es una emergencia médica y debe tratarse en hospitales. El método más efectivo para eliminar lactato y metformina es la hemodiálisis.

Puede ocurrir pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos orales reductores de glucosa, código ATC: A10BD18.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Zemimet® combina dos sustancias anti-hiperglucémicas con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: tartrato de gemigliptina sesquihidratado, un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y clorhidrato de metformina, una biguanida.

Gemigliptina

Mecanismo de acción

La gemigliptina es un miembro de una clase de agentes anti-hiperglucémicos oral es llamados inhibidor es de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que aumentan el nivel de hormonas incretinas activas, incluyendo el GLP-1 y el GIP, con lo que se reducen los niveles de glucosa en sangre. Las formas activas de GLP-1 y GIP activas promueven la producción y liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El La GLP-1 también reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas, reduciendo la producción de glucosa hepática (glucogenólisis). Sin embargo, estas incretinas se degradan rápidamente con por efecto de la DPP-4. La gemigliptina inhibe selectivamente la actividad de del DPP-4 esta enzima, aumentando prolongando la activación prolongada de hormonas incretinas; la selectividad se traduce en que y la afinidad de gemigliptina con la DPP-4 ha demostrado una selectividad > 3400 más y > 9500 más que la afinidad con DPP-8 y el DPP-9, respectivamente, lo que reduce la posibilidad de efectos secundarios.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron los beneficios de administrar gemigliptina en pacientes con diabetes tipo 2, y los riesgos asociados con este tratamiento, en un programa clínico realizado con un total de 1473 sujetos aleatorizados en 6 estudios clínicos.

Estudio para definir la dosis idónea.

La eficacia y seguridad de la monoterapia con gemigliptina se evaluaron en un estudio fase II controlado con placebo de 12 semanas de duración. El cambio medio de la HbA1c a partir de valores basales a la semana 12 fue de -0.98%, -0.74% y -0.78% (cuando se ajustó con los datos del placebo, de -0.92%, -0.68% y -0.72%) con dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

Eficacia y seguridad de gemigliptina como monoterapia

La eficacia y seguridad de la monoterapia con gemigliptina se evaluaron en un estudio fase III controlado con placebo de 24 semanas de duración. El análisis de covarianza para el cambio de HbA1c a partir de valores basales a la semana 24 (S24- S0) demostró que la reducción media de HbA1c compensando el efecto placebo a partir de valores basales fue de -0.705% [IC del 90% -1.041 a -0.368]. Por lo tanto, la eficacia clínica de gemigliptina demostró ser superior a aquella del grupo de placebo. El estudio se extendió hasta la semana 52. En la extensión del estudio, un análisis del cambio de HbA1c a partir de valores basales reveló un efecto de control glucémico consistente de gemigliptina en un período de 52 semanas. Se observó una mayor disminución de la HbA1c con la continuación del tratamiento de 50 mg de gemigliptina en las últimas 28 semanas, y el grado de cambio a partir de valores basales a la semana 52 (-0.87%) fue todavía clínica y estadísticamente significativo ($p < 0.00001$).

Eficacia y seguridad de gemigliptina añadida a metformina.

La eficacia y seguridad de la gemigliptina añadida en tratamiento combinado se evaluó en un estudio fase III controlado con fármaco activo (sitagliptina) de 24 semanas de duración. El análisis de covarianza para el cambio de HbA1c a partir de valores basales a la semana 24 (S24-S0) demostró que la diferencia intergrupala (cada grupo de esquema del grupo gemigliptina- sitagliptina) en el cambio medio de los cuadrados mínimos a partir de valores basales inicial fue de 0.056% [IC del 90 % -0.117 a 0.23] para el grupo de 50 mg una vez al día y de 0.04 % [IC del 90 % -0.121 a 0.2] para el grupo de 25 mg dos veces al día. Por lo tanto, la eficacia clínica de la gemigliptina agregada a metformina en pacientes no adecuadamente controlados demostró ser al menos comparable con aquella del comparador, sitagliptina. El estudio se extendió hasta la semana 52. En la extensión del estudio, el cambio de HbA1c a partir de valores basales fue clínica y estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) durante las 52 semanas en todos los grupos de tratamiento. La disminución de HbA1c fue más prominente en la semana 6 seguida por una mayor disminución gradual. La concentración disminuida de HbA1c se mantuvo bien en los tres grupos durante la extensión de 28 semanas.

Eficacia y seguridad de gemigliptina añadida a la combinación de metformina con sulfonilurea.

Se evaluó la eficacia y seguridad de un triple esquema farmacológico conteniendo gemigliptina, metformina y sulfonilurea en un estudio de fase III controlado con placebo durante 24 semanas. Se efectuó un análisis de covarianza (ANCOVA) utilizando el valor basal de HbA1c como covariable e incluyendo la reducción con glimepirida como un factor relacionado con el cambio en el valor de HbA1c en la semana 24. En la población de estudio, la media de los cuadrados mínimos del cambio en el nivel de HbA1c tras las 24 semanas de tratamiento fue de $-0.877 \pm 0.166\%$ ($p < 0.0001$) en el grupo tratado con gemigliptina y de $-0.012 \pm 0.179\%$ ($p = 0.9476$) en el grupo placebo; mostrando una reducción significativa con respecto al valor basal obtenido con la gemigliptina. EL IC95% de la diferencia en la reducción entre los dos grupos se mantuvo por debajo del 0 (-1.092, -0.638), lo cual confirma la superioridad del efecto de la gemigliptina.

Gemigliptina con metformina como tratamiento inicial.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de gemigliptina con metformina como tratamiento inicial combinado en un estudio fase III, controlado con activo (cada uno de los medicamentos como monoterapia) en forma aleatoria, en el cual el tratamiento se administró durante 24 semanas. A fin de comparar el nivel de reducción en las cifras de HbA1c tras las 24 semanas observado en los dos grupos, se recurrió a un análisis de covarianza. Los valores del IC95% de la diferencia en los promedios de los cuadrados mínimos fueron (-1.02,-0.63) entre el tratamiento de combinación vs la gemigliptina sola; y de (-0.82,-0.41) entre la combinación y la metformina sola. Dado que los límites superiores de ambos IC95% estuvieron por debajo de 0 ($p < 0.001$), se confirmó la superioridad del tratamiento combinado vs. cualquiera de los dos medicamentos como monoterapia.

Variabilidad de la glucemia con gemigliptina comparada a la obtenida con sitagliptina o glimepirida.

Se evaluó la eficacia de la gemigliptina sobre la amplitud promedio de las desviaciones glucémicas (MAGE, por sus siglas en inglés) y la seguridad del tratamiento combinado inicial de gemigliptina vs sitagliptina o glimepirida con metformina en pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio exploratorio, multicéntrico, aleatorizado, controlado con comparador activo, de grupos paralelos y abierto. El cambio de MAGE en la semana 12 de tratamiento, fue de -43.11 mg/dL, -38.27 mg/dL y -21.74 mg/dL en los grupos de gemigliptina/metformina, sitagliptina/metformina y glimepirida/metformina, respectivamente. En el análisis inter grupal se encontró que con ambos inhibidores de DPP-4, gemigliptina/metformina y sitagliptina/metformina, se obtuvo una reducción de MAGE significativamente mayor que las observadas con glimepirida/metformina ($p = 0.0306$ para gemigliptina/metformina, $p = 0.0292$ para sitagliptina/metformina).

Los datos obtenidos en los estudios clínicos demostraron que gemigliptina fue bien tolerada y mostró un perfil de seguridad general que es al menos comparable con aquel del comparador, fuese placebo u otro medicamento.

Metformina

Mecanismo de acción

La metformina es una biguanida con efectos hipoglucemiantes, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por consiguiente, no produce hipoglucemia.

La metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reduciendo la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- incrementando modestamente en los músculos la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de glucosa periférica
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

La metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno, al actuar sobre la glucógeno sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de glucosa a través de membranas (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, e independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a mediano o largo plazo: la metformina reduce las concentraciones de colesterol total y LDL y de triglicéridos.

Eficacia y seguridad clínicas

En el estudio aleatorio prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intenso de glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta sola demostró lo siguiente:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con diabetes en el grupo metformina (29.8 eventos/1000 años-paciente) *versus* dieta sola (43.3 eventos/1000 años-pacientes), $p=0.0023$, y *versus* los resultados combinados de los grupos que recibieron sulfonilurea o insulina como monoterapia (40.1 eventos/1000 años-paciente), $p=0.0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7.5 eventos/1000 años-paciente, dieta sola 12.7 eventos/1000 años-paciente, $p=0.017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general: metformina 13.5 eventos/1000 años-paciente) *versus* dieta sola 20.6 eventos/1000 años-paciente, ($p=0.011$), y *versus* los grupos combinados con sulfonilurea y monoterapia de insulina 18.9 eventos/1000 años-paciente ($p=0.021$)
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto agudo del miocardio: metformina 11 eventos/1000 años-paciente, dieta sola 18 eventos/1000 años-paciente, ($p=0.01$)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Un estudio de bioequivalencia en sujetos sanos demostró que las tabletas de combinación Zemimet® (gemigliptina/clorhidrato de metformina) son bioequivalentes a la co-administración de gemigliptina y clorhidrato de metformina como tabletas individuales.

Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de las tabletas de Zemimet® (combinación de gemigliptina/clorhidrato de metformina) fueron similares a los efectos conocidos de los alimentos sobre gemigliptina o metformina como tabletas separadas.

La siguiente información refleja las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los fármacos de Zemimet®.

Gemigliptina

Absorción

Luego de una sola administración oral de gemigliptina en sujetos sanos, gemigliptina se absorbió rápidamente, con una $T_{m\acute{a}x}$ a entre 1 y 5 horas después de la dosis. A la dosis clínica de 50 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) fueron 62.7 ng/mL y 743.1 ng•hr/mL, respectivamente. La exposición sistémica se incrementó de manera proporcional a la dosis, en el intervalo de 25 ~ 400 mg. Al coadministrarse una comida alta en grasas con gemigliptina, los alimentos retrasaron ligeramente la absorción de gemigliptina y disminuyeron la $C_{m\acute{a}x}$ en 39%, pero no afectaron la ABC. Estos cambios no se consideraron como clínicamente significativos.

Distribución

La unión *in vitro* con proteínas plasmáticas es de 29% para gemigliptina y de 35% ~ 48% para los metabolitos.

Biotransformación

La enzima que se encarga del metabolismo de gemigliptina es CYP3A4. En plasma, gemigliptina y el principal metabolito (LC15-0636) representaron 65% ~ 100% y 9% ~ 18% de la radioactividad de la muestra. LC15-0636, un metabolito hidroxilado de gemigliptina, es farmacológicamente activo y dos veces más potente que la gemigliptina. Los estudios *in vitro* indicaron que gemigliptina no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4, y no es un inductor de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ó 3A4. Por consiguiente, se considera improbable que gemigliptina cause interacciones con otros fármacos que utilizan estas rutas metabólicas.

Eliminación

Luego de la administración oral de [^{14}C]gemigliptina a sujetos sanos, se recuperó la radioactividad administrada en heces (27%) u orina (63%). La vida media de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 17 hr y 24 hr para gemigliptina y LC15-0636, respectivamente.

Insuficiencia renal

Se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de gemigliptina. En pacientes con enfermedad renal leve (CrCl: 50 ~ 80 mL/min), moderada (CrCl: 30 ~ 50 mL/min), severa (CrCl: <30 mL/min) y en etapa terminal (con hemodiálisis), el ABCinf de la gemigliptina se incrementó 1.20, 2.04, 1.50 y el del LC15-0636, 1.69 veces, y 0.91, 2.17, 3.07 y 2.66 veces, en comparación con el grupo de función renal normal. La fracción activa general, la suma de gemigliptina y LC15-0636, se incrementó menos de o aproximadamente 2 veces, en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Dado los resultados de seguridad observados en el estudio de fase II con 100 mg de gemigliptina, no se considera que este incremento amerite ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de gemigliptina. En la insuficiencia hepática leve a moderada, la exposición a gemigliptina (AUC) tras una dosis única fue 50% y 80% mayor que en sujetos sanos. La formación de LC15-0636, un metabolito de gemigliptina, se afectó solo levemente por una insuficiencia hepática leve (5% a 10% menos), en

tanto que en la insuficiencia hepática moderada la formación de LC15-0636 fue aproximadamente 30% menor en comparación con los sujetos sanos. Los parámetros de excreción urinaria no fueron marcadamente influidos por la insuficiencia hepática, por lo que el decremento en la depuración total de gemigliptina observado en la insuficiencia hepática se debe a una disminución en la tasa de metabolización de gemigliptina. En la insuficiencia hepática, las vidas medias de gemigliptina y de LC15-0636 se incrementaron ligeramente.

En la insuficiencia hepática leve a moderada, la inhibición de DPP-4 disminuyó ligeramente en comparación con los sujetos sanos (5% a 10%); sin embargo, los efectos tanto sobre AUCE como sobre $C_{m\acute{a}x}$ de la inhibición de DPP-4 no fueron estadísticamente significativos.

Género

No es necesario ajustar la dosis según el género. Las diferencias en $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{inf} no fueron clínicamente significativas.

Raza

Los sujetos caucásicos demostraron un decremento de 28% en $C_{m\acute{a}x}$ y un incremento de 20% en el ABC en comparación con sujetos coreanos.

Pacientes geriátricos

Del número total de sujetos (n=1473) en los estudios clínicos de fase II y III de gemigliptina, 243 pacientes (16.5%) tenían 65 años o más. Los estudios clínicos controlados de gemigliptina no incluyeron un suficiente número de pacientes geriátricos para determinar si responden de modo distinto a pacientes más jóvenes. Se deberá usar Zemimet® con precaución en pacientes ancianos, puesto que en esta población generalmente disminuyen las funciones fisiológicas, incluyendo las hepáticas y renales.

Metformina

Absorción

Después de una dosis oral de metformina, se alcanza la $T_{m\acute{a}x}$ en 2.5 h. La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de metformina es de aproximadamente 50-60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida que se recuperó en heces fue de 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se supone que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. A las dosis y posologías usuales de metformina, se alcanzan las concentraciones en plasma en estado estable al cabo de 24-48 h, y generalmente son menores a 1 $\mu\text{g/mL}$. En estudios clínicos controlados, los niveles máximos de metformina en de plasma de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no excedieron de 4 $\mu\text{g/mL}$, incluso a dosis máximas.

Interacción con alimentos

Los alimentos disminuyen el grado de absorción de metformina y la retrasan ligeramente. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una concentración máxima en plasma 40% menos, una disminución de 25 % en la ABC y una prolongación de 35 min del tiempo hasta la máxima concentración en plasma. Se desconoce la relevancia clínica de

esta disminución.

Distribución

La unión con proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se particiona en los eritrocitos. El máximo en sangre es menor que el máximo en plasma, y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Muy probablemente los eritrocitos representan un compartimiento secundario de distribución. La vida media varió entre 63 – 276 L.

Biotransformación

La metformina se excreta sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

La depuración renal de metformina es > 400 mL/min, indicando que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6.5 h. Cuando la función renal está deteriorada, la depuración renal disminuye en proporción con la de la creatinina y, por consiguiente, la vida media de eliminación se prolonga, causando concentraciones elevadas de metformina en plasma. Por lo tanto, y a pesar de lo observado con la gemigliptina, no se recomienda el uso de esta combinación de dosis fijas en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se han realizado estudios en animales con Zemimet®. Se evaluó la toxicidad potencial y la reversibilidad a la combinación de gemigliptina y metformina en ratas a las que se administró formulación co-suspendida.

En el estudio de dosis única oral en rata, se consideró que la dosis letal aproximada fue mayor de 150 mg/Kg y de 1500 mg/Kg para la gemigliptina y metformina, respectivamente.

En estudios de toxicidad de 3 meses, en los que se trató a ratas con metformina o gemigliptina solas, o una combinación de metformina y gemigliptina, no se observó toxicidad adicional en la combinación. Se observó el NOAEL en estos estudios a exposiciones a gemigliptina de aproximadamente 23~26 veces la exposición humana (50 mg) y a metformina de aproximadamente 13~14 veces la exposición humana (1000 mg).

Los siguientes datos son hallazgos de estudios realizados con gemigliptina o metformina solas.

Gemigliptina

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra que recibieron dosis orales de gemigliptina de 50, 150 y 450 mg/kg/día. No se hallaron evidencias de carcinogenicidad con gemigliptina en ratas macho o hembra. Esta dosis causa exposiciones de aproximadamente 129~170 veces la exposición humana a la máxima dosis diaria recomendada en humanos adultos de 50 mg/día con base en comparaciones de ABC. Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos TgrasH2 a dosis

de 200, 400 y 600 mg/kg/día en machos, y de 200, 400 y 1200 mg/kg/día en hembras. No hubo evidencia de carcinogenicidad con gemigliptina a una dosis de 1200 mg/kg/día, aproximadamente 87 veces la exposición humana a la máxima dosis diaria recomendada.

Las evaluaciones de genotoxicidad con la prueba de Ames, las pruebas de aberraciones cromosómicas y pruebas de micronúcleo *in vivo* en ratones y ratas fueron negativas.

La fertilidad no se vio afectada con gemigliptina a dosis de 800 mg/kg/día en ratas. Gemigliptina no fue teratogénica en dosis de hasta 200 mg/kg/día en ratas y de 300 mg/kg/día en conejos, que respectivamente son 83 y 153 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 50 mg/día.

Gemigliptina a una dosis de 800 mg/kg/día en ratas, aproximadamente 264 veces la exposición humana a la MRHD de 50 mg/día, incrementó la incidencia de malformación fetal de paladar hendido, pelvis renal dilatada, timo deformado y esternosquisis, al incrementar la dosis.

En los estudios en animales, la gemigliptina se excretó con una proporción de 1:4~10 en el plasma y en la leche de las ratas. Por lo tanto, Zemimet® no debe administrarse en mujeres en lactancia.

Metformina

Los datos preclínicos de metformina no revelan riesgos especiales para humanos con base en los estudios convencionales de la farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad reproductiva.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la tableta:

- Celulosa microcristalina (Tipo 12)
- Croscarmelosa sódica
- Estearil fumarato de sodio
- Estearato de magnesio
- Acetato de polivinilo dispersión acuosa al 30%
- Carboximetilcelulosa sódica
- Hipromelosa
- Opadry II 85F43172 Naranja

Película de recubrimiento:

- Alcohol polivinílico
- Dióxido de titanio
- Polietilenglicol 3350
- Talco
- Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Vida útil

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Este producto medicinal no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

6.5 Precauciones especiales para desecho y otro manejo.

Cualquier producto o material sin usar, debe ser desechado de acuerdo a los requerimientos locales.

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar el producto a temperatura no mayor de 30°C.