

FICHA TÉCNICA: Información para el profesional de la salud

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicerto® 150 mg comprimido de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Ketoprofeno..... 150 mg

(75 mg en la capa blanca y 75 mg en la capa amarilla)

Excipientes..... c.s.

Contiene lactosa monohidratada (245.4 mg), almidón (36 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ketoprofeno está indicado para el tratamiento sintomático de:

- Artritis reumatoide
- Ataques inflamatorios de osteoartritis (coxartrosis, gonartrosis, espondiloartrosis...).
- Enfermedades musculoesqueléticas y articulares, como tendinitis, esguinces.
- Dolores, como dolor de muelas, dolor de cabeza y dismenorrea primaria.

4.2. Dosis y método de administración

Al usar este medicamento solo durante el tiempo estrictamente necesario para combatir los síntomas, los efectos secundarios se pueden limitar al mínimo.

Posología

• Dosis antiinflamatoria:

La dosis inicial recomendada es de 150 a 200 mg / día en dosis divididas. Una vez que se ha determinado la dosis de mantenimiento (generalmente de 100 a 200 mg / día), se puede intentar cambiar al paciente a un régimen de dos veces al día. También se puede considerar cambiar al régimen de una vez al día con la misma dosis. La dosis diaria máxima recomendada es de 200 mg.

• Tratamiento del dolor y la dismenorrea primaria

La dosis recomendada habitual es de 25 a 50 mg, cada 6 a 8 horas, si fuese necesario. La dosis diaria total no debe superar los 200 mg.

Duración del tratamiento

Se debe evitar especialmente en pacientes ancianos en tratamientos prolongados después de la desaparición o la atenuación de los síntomas.

En el caso de la osteoartritis, el tratamiento se limitará a períodos de ataques inflamatorios el cual no deberá exceder de 15 días.

Ancianos:

Se recomienda utilizar la dosis más baja. Dado que el riesgo de reacciones adversas aumenta con la edad (disminución del metabolismo, hipoalbuminemia, disminución de la función renal), el ketoprofeno se usará con mayor precaución en pacientes geriátricos. La dosis diaria máxima recomendada en ancianos es de 100 mg.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal y en ancianos con antecedentes de insuficiencia renal, la dosis inicial debe reducirse y no debe exceder la dosis mínima recomendada.

Insuficiencia hepática:

Estos pacientes con insuficiencia hepática deben ser cuidadosamente monitorizados y mantenidos con la mínima dosis efectiva.

Población pediátrica:

No debe emplearse en niños menores de 3 años.

Modo de administración:

Vía oral:

Ketoprofeno 150 mg: ½ o 1 comprimido al día en una sola dosis, preferiblemente durante comidas.

4.3. Contraindicaciones

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad tales como broncoespasmo, agudizaciones del asma, rinitis, urticaria u cualquier otro tipo de reacciones alérgicas a ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs.

En estos pacientes, se han notificado reacciones anafilácticas graves, raramente fatales.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Ketoprofeno también está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Ketoprofeno está también contraindicado en los siguientes casos:

- Insuficiencia cardíaca severa.
- Úlcera péptica activa o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación relacionada con tratamientos previos con AINEs.
- Predisposición hemorrágica.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Casos de sangrado cerebrovascular o cualquier otro sangrado activo.
- En pacientes con trastornos hemostáticos o en tratamiento con anticoagulantes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Este medicamento está contraindicado en pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras).

ADVERTENCIA

Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

- Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina.

Debe evitarse el uso concomitante de ketoprofeno y AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Hemorragias, ulceraciones y perforaciones gastrointestinales: se han reportado hemorragias, ulceraciones y perforaciones gastrointestinales potencialmente fatales con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de efectos gastrointestinales severos.

Los datos epidemiológicos sugieren que ketoprofeno puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal severa en relación con algunos otros AINEs, especialmente a dosis altas.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es más elevado al aumentar las dosis de AINEs en pacientes con antecedentes de úlcera, en particular en caso de complicaciones por hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada. En estos pacientes, el tratamiento comenzará con la dosis más baja disponible. Se tendrá en cuenta la terapia de combinación con agentes protectores (p. Ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes y en pacientes que requieren concomitantemente, dosis bajas de aspirina u otro medicamento que pueda aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular pacientes de edad avanzada, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada tienen una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, en particular, a hemorragia potencialmente fatal y perforación gastrointestinal.

En casos de hemorragia o ulceración GI en pacientes que reciben ketoprofeno, el tratamiento debe suspenderse.

- Reacciones de la piel

Al monitorizar el uso de AINEs, se han monitorizado reacciones de la piel muy raramente graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de desarrollar estas reacciones parece ser más alto al comienzo de la terapia y en la mayoría de los casos la reacción ocurre durante el primer mes de tratamiento. La terapia con ketoprofeno debe suspenderse con la aparición de erupción cutánea, de lesiones de la mucosa u otros signos de hipersensibilidad.

- Reacciones cardiovasculares

Los datos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ciertos AINEs (especialmente a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir tal riesgo con ketoprofeno.

Al igual que con todos los AINEs, se prestará especial atención en el tratamiento de pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica establecida, enfermedad cardíaca isquémica y / o enfermedad cerebrovascular, pero también en caso de tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo).

Se ha informado de un alto riesgo de complicaciones trombóticas arteriales en pacientes tratados con AINEs (con excepción de la aspirina) para el dolor perioperatorio en el contexto de una derivación coronaria (cirugía de *bypass* de la arteria coronaria, CABG).

PRECAUCIONES

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que su condición puede empeorar.

Al inicio del tratamiento, la función renal debe controlarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos y en pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente si el paciente es anciano. En estos pacientes, el ketoprofeno puede causar una reducción en el flujo sanguíneo renal luego de la inhibición de las prostaglandinas y la descompensación renal.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha informado retención de líquidos y edema después del tratamiento con AINEs.

Se ha informado un alto riesgo de fibrilación auricular con el uso concomitante de AINEs.

La hiperpotasemia puede ocurrir principalmente en pacientes con diabetes o insuficiencia renal subyacente y / o tratamiento concomitante con agentes que pueden causar hipercalemia.

En estos casos, los niveles de potasio deben ser monitoreados continuamente.

Al igual que con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del ketoprofeno pueden enmascarar los síntomas habituales de la progresión de la infección, tales como la fiebre.

En pacientes con pruebas de función hepática anormales o antecedentes de enfermedad hepática, los niveles de transaminasas deben evaluarse regularmente, especialmente en el tratamiento a largo plazo. Se han notificado casos raros de ictericia y hepatitis con ketoprofeno.

En caso de alteraciones visuales como visión borrosa, el tratamiento debe ser interrumpido.

El uso de AINEs puede alterar la fertilidad femenina y, por lo tanto, no es recomendable en mujeres que intentan concebir un hijo. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que se someten a pruebas de infertilidad, se considerará la interrupción del tratamiento con AINEs.

Los pacientes con asma asociada con rinitis crónica, sinusitis crónica y / o poliposis nasal poseen mayor riesgo de alergia a la aspirina y / o los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede inducir ataques de asma o broncoespasmo, especialmente en personas alérgicas a la aspirina o los AINE.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Asociaciones no recomendadas

Otros AINEs (incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) y salicilatos en dosis altas: mayor riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinal.

Anticoagulantes: mayor riesgo de hemorragia

- Heparina
- Antagonistas de la vitamina K (como warfarina).
- Antiagregantes plaquetarios (como ticlopidina, clopidogrel).
- Inhibidores de la trombina (como dabigatrán).
- Inhibidores directos del factor Xa (como apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Si no se puede evitar la administración concomitante, el paciente debe ser estrechamente monitoreado.

Litio:

Riesgo de elevación de los niveles plasmáticos de litio, que a veces alcanza un nivel tóxico después de una reducción de la excreción renal de litio. Si es necesario, los niveles plasmáticos de litio se deben controlar de cerca y la dosis de litio se debe ajustar durante y después de la terapia con AINEs.

Metotrexato a dosis superiores a 15 mg / semana:

La administración conjunta con ketoprofeno produce un aumento del riesgo de la toxicidad hematológica del metotrexato, en particular cuando éste se administra a altas dosis (> 15mg/semana), posiblemente relacionado con el desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y con su disminución del aclaramiento renal.

Dejar al menos 12 horas entre la discontinuación o iniciación del tratamiento con ketoprofeno y la administración de metotrexato.

Sulfonilureas (o agentes antidiabéticos orales): **Ketoprofeno** puede aumentar el efecto hipoglucémico de estas sulfonamidas.

Ciclosporina (medicamento que atenúa las reacciones inmunes): aumento de la toxicidad en los riñones.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo

Medicamentos y categorías terapéuticas que pueden causar hiperpotasemia (por ejemplo, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II, AINEs, heparinas - de bajo peso molecular o no fraccionada, ciclosporina, tacrolimus y trimetoprim): el riesgo de hiperpotasemia puede aumentar cuando los fármacos anteriores se administran concomitantemente.

Diuréticos:

Los pacientes que toman diuréticos, especialmente los pacientes deshidratados, tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal secundaria a un flujo sanguíneo renal reducido causado por la inhibición de la prostaglandina. Estos pacientes deben rehidratarse antes de la terapia concomitante y la función renal debe controlarse al inicio del tratamiento.

Inhibidores de la ECA y antagonistas de la Angiotensina II:

En pacientes con función renal alterada (por ejemplo. Ej. Pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada), la administración concomitante de una IECA o de un antagonista de la angiotensina II con agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluida una eventual insuficiencia renal aguda.

Metotrexato en dosis inferiores a 15 mg / semana:

Durante las primeras semanas de tratamiento combinado, el conteo sanguíneo completo se controlará semanalmente. En el caso de cualquier deterioro de la función renal o si el paciente es anciano, se debe incrementar la frecuencia de la monitorización.

En caso de combinación con ciertos medicamentos como anticoagulantes o hidantoínas (antiepilépticos), puede ser necesario reducir las dosis.

Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Pentoxifilina:

Mayor riesgo de hemorragia. Aumentar la frecuencia de la monitorización clínica y la monitorización del tiempo de hemorragia.

Tenofovir: la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con AINEs puede conducir a un alto riesgo de insuficiencia renal.

Asociaciones para tener en consideración

Antihipertensivos (bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos):

Riesgo de reducción del efecto antihipertensivo (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por AINEs).

Trombolíticos:

Mayor riesgo de hemorragia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Anticonceptivo intrauterino: riesgo de disminución de la efectividad anticonceptiva que puede conducir al embarazo.

El alcohol puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal asociado con los AINEs.

Probenecid:

La administración concomitante de probenecid puede reducir significativamente la depuración plasmática de ketoprofeno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

- Primer y Segundo Trimestre de la Gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo

aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida en la pre y post- implantación y de la mortalidad embriofetal en animales. Además, se ha notificado un aumento de incidencias de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se les ha dado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar ketoprofeno a no ser que se considere estrictamente necesario. Si se utiliza ketoprofeno en una mujer que intenta quedar embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

- Tercer Trimestre de la Gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad Cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar).
- Toxicidad Renal: disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo la madre y el neonato pueden estar expuestos a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la excreción de ketoprofeno en la leche materna. El uso de ketoprofeno no se recomienda para madres que estén dando de lactar.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de somnolencia, mareos o convulsiones y recomendarles no conducir ni operar maquinaria si se presentan estos síntomas.

4.8. Efectos no deseados

Clasificación de frecuencia programada:

Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), muy raro ($<1 / 10,000$), frecuencia no determinada (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

En adultos, se han notificado las siguientes reacciones adversas con ketoprofeno:

	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</u>			anemia hemorrágica	agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia e insuficiencia de la médula ósea

<u>Trastornos del sistema inmune</u>				reacciones anafilácticas (incluyendo <i>shock</i>)
<u>Trastornos psiquiátricos</u>				alteración del estado de ánimo, depresión, alucinaciones, confusión
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		dolor de cabeza, mareos, somnolencia	parestesia	convulsiones, disgeusia, meningitis aséptica
<u>Trastornos oculares</u>			visión borrosa	
<u>Trastornos del oído y el laberinto</u>			acúfeno	
<u>Trastornos cardiacos</u>				Exacerbación de la insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y edema.
<u>Trastornos vasculares</u>				Hipertensión arterial, vasodilatación, vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			asma	Broncoespasmo (particularmente en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetilsalicílico y otros AINEs), rinitis, reacciones alérgicas no específicas y disnea.
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	dispepsia, náuseas, dolor abdominal, vómitos	estreñimiento, diarrea, flatulencia, gastritis	estomatitis, úlcera péptica	exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, hemorragia y perforación gastrointestinal, pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			hepatitis, aumento de las transaminasas, aumento de la tasa sérica de bilirrubina debido a problemas hepáticos	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Erupción cutánea, prurito		reacción de fotosensibilidad, alopecia, urticaria, angioedema, erupción bullosa incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda
<u>Trastornos del tracto renal y urinario</u>				insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial,

				síndrome nefrótico, pruebas de función renal anormales
<u>Trastornos generales</u>		edema, fatiga		
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>				Hiponatremia, hiperpotasemia.
<u>Investigaciones</u>			Aumento de peso	

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ciertos AINEs (especialmente a altas dosis y tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un mayor riesgo de incidentes trombóticos arteriales (p. Ej., Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 148 ó al correo electrónico: farmacovigilancia@eurofarma.com.pe

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Se ha informado sobredosis con dosis de hasta 2,5 g de ketoprofeno. En la mayoría de los casos, los síntomas observados fueron leves y se limitaron a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de ketoprofeno. En caso de sospecha de sobredosis masiva, se recomienda un lavado gástrico y una terapia sintomática y de apoyo para compensar la deshidratación, controlar la excreción urinaria y corregir la acidosis (si fuese necesario).

En caso de insuficiencia renal, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar la medicación circulante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: AINEs (derivados de ácido propiónico).

Código ATC: M01AE03

Ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido arilcarboxílico que forma parte del grupo de ácido propiónico de los AINEs.

Ketoprofeno tiene propiedades antiinflamatorias y antipiréticas y tiene acción analgésica central y periférica.

Su mecanismo de acción, sin embargo, no está completamente dilucidado. Inhibe la prostaglandina sintetasa y la agregación plaquetaria.

Bicerto 150 mg es un comprimido formado por dos capas superpuestas, la liberación ocurre desde cada una de las dos capas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Propiedades generales:

Absorción

Ketoprofeno se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 60 y 90 minutos después de la administración oral.

Cuando ketoprofeno se administra al mismo tiempo que los alimentos, su velocidad de absorción se ralentiza, lo que da como resultado una concentración máxima (C_{max}) menor y que tarda más en ser alcanzada, pero su biodisponibilidad total no se ve modificada.

Distribución

Este medicamento se une al 99% a las proteínas plasmáticas.

El ketoprofeno se difunde en el líquido sinovial y en los tejidos intraarticular, capsular, sinovial y tendinoso. Ketoprofeno atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

Su vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 2 horas. Su volumen de distribución es de aproximadamente 7 l.

No se ha observado acumulación del fármaco después de dosis repetidas.

Metabolismo

El metabolismo de ketoprofeno se caracteriza por dos procesos principales, hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico; este último camino es el más importante en los humanos.

La excreción de ketoprofeno inalterado es muy baja (menos del 1%). Prácticamente toda la dosis de ketoprofeno administrada se excreta como metabolitos en la orina, con un 65% a 85% de la dosis administrada como glucurónido.

Eliminación

El 50% de la dosis administrada se excreta en la orina dentro de las 6 horas post-administración. Dentro de los 5 días posteriores a la administración oral, el 75% a 90% de la dosis es excretada principalmente a través de la orina. La excreción fecal es muy baja (1-8%).

Poblaciones especiales

Personas mayores

La absorción de ketoprofeno no se ve modificada; la vida media aumenta (3 h) y se reduce el aclaramiento renal y plasmático.

Insuficiencia hepática

No hay cambios significativos en el aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación. La fracción libre, sin embargo, prácticamente se ve duplicada.

Insuficiencia renal

Se produce una disminución en el aclaramiento renal y plasmático y un aumento en la vida media dependiendo de severidad de la insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no indican un riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de carcinogenicidad y de toxicidad reproductiva y para el desarrollo que no se haya mencionado ya en otras secciones relevantes del inserto, Fertilidad, embarazo y lactancia y Efectos no deseados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Capa amarilla: Fosfato dibásico de calcio dihidrato, Hidroxietilcelulosa (Natrosol), Óxido de hierro amarillo, Dióxido de Sílice Coloidal, Estearato de magnesio y Agua purificada.
- Capa blanca: Lactosa monohidratada, Almidón pregelatinizado, Dióxido de Sílice Coloidal, Estearato de magnesio y Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

Datos no proporcionados

6.3. Periodo de Validez

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del paquete

Caja de cartón x 4, 6, 10 y 12 Comprimidos de liberación prolongada en Blíster de aluminio y PVC/EVOH/ACLAR/PVC incoloro y Blíster de aluminio y PVC/PVDC incoloro.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y manipulación

No aplica.

7. TITULAR DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Eurofarma Perú S.A.C.,

Av. Bolivia N° 1161, 2do Piso, Breña, Lima – Perú.

Teléfono: 610-3100

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018