



la quilomicronemia, obviándose por lo tanto la necesidad de intervención farmacológica. Los niveles muy elevados de triglicéridos séricos (por ejemplo, >2000 mg/dL) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con CONTROLIP para reducir dicho riesgo no ha sido estudiado en forma adecuada. La terapia medicamentosa no está indicada para pacientes con hiperlipoproteinemia tipo I, quienes tienen niveles elevados de quilomicrones y de triglicéridos plasmáticos, pero tienen niveles normales de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El tratamiento inicial de la dislipidemia es el tratamiento nutricional específico para cada tipo de anomalía de lipoproteína. El exceso de peso o el exceso de ingesta alcohólica pueden ser factores importantes en la hipertrigliceridemia y deben ser atendidos antes de instituir cualquier terapéutica con fármacos. La actividad física puede ser una medida auxiliar importante. Las enfermedades que contribuyen a la hiperlipidemia, tales como diabetes o hipotiroidismo, deben ser investigadas y tratadas adecuadamente. La terapia con esteroides, diuréticos tiazídicos y con beta bloqueantes está asociada a veces con aumentos masivos de los triglicéridos plasmáticos, especialmente en pacientes con hipertriglyceridemia familiar. En tales casos, la discontinuación del agente etiológico específico puede obviar la necesidad de una terapéutica específica con drogas para la hipertriglyceridemia. La utilización de fármacos debe ser considerada solamente, cuando se han hecho tentativas razonables para obtener resultados satisfactorios con métodos no farmacológicos. Si se decide utilizar drogas, el paciente deberá ser informado que esta medida no reduce la importancia de realizar una dieta adecuada. (Ver Precauciones y Advertencias).

#### Clasificación de las hiperlipoproteinemias (Fredrickson)

Tipo	Lipoproteína elevada	Elevación de lípidos
I (infrecuente)	Quilomicrones	TG ↑↔ C
IIa	LDL	C -
IIb	LDL, VLDL	C TG
III (infrecuente)	IDL	C, TG -
IV (infrecuente)	VLDL	TG ↑↔ C
V (infrecuente)	quilomicrones, VLDL	TG ↑↔ C

C=colesterol; TG=triglicéridos; LDL=lipoproteína de baja densidad; VLDL=lipoproteína de muy baja densidad; IDL=lipoproteína de densidad intermedia.

#### Indicación adicional específica:

CONTROLIP se indica para la reducción de la progresión de la retinopatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 2 con retinopatía diabética. CONTROLIP no reemplaza el adecuado control de la presión arterial, glucosa en sangre y lípidos en sangre en la reducción de la progresión de la retinopatía diabética.

#### Retinopatía diabética:

CONTROLIP se indica para la reducción de la progresión de la retinopatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 2.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Una variedad de estudios clínicos llevados a cabo demuestran que los niveles elevados de colesterol total (C-total), lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y apolipoproteína B (apo B), un complejo de membrana de transporte de LDL, se encuentran asociados con aterosclerosis en seres humanos. En forma similar, los niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y su complejo de transporte, la apolipoproteína A (apo A1 y apo AII) se encuentran asociados con el desarrollo de aterosclerosis.

Las investigaciones epidemiológicas han determinado que la morbilidad cardiovascular varía en forma directa con el nivel de C-total, C-LDL y triglicéridos, y en forma inversa con el nivel de C-HDL. El efecto independiente de elevar el C-HDL o de reducir los triglicéridos (TG) sobre el riesgo de morbilidad cardiovascular varía en forma directa con el nivel de C-total, C-LDL y triglicéridos,

y un aumento creciente en la acumulación de la droga o sus metabolitos.

#### Pacientes pediátricos:

CONTROLIP no ha sido estudiado en trabajos clínicos adecuados y bien controlados, en pacientes pediátricos.

cardiovascular no se ha determinado. El Ácido Fenofibrato, metabolito activo del Fenofibrato, reduce el colesterol total, el colesterol LDL, la apolipoproteína B, los triglicéridos totales y la lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL) en los pacientes tratados. Además, el tratamiento con Fenofibrato aumenta la lipoproteína de alta densidad (HDL) y las apoproteínas apo A1 y apo AII. Los efectos del Ácido Fenofibrato observados en la práctica clínica humana por la activación del receptor  $\alpha$  activado por el proliférador de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ). Mediante este mecanismo, el Fenofibrato aumenta la lipólisis y eliminación del plasma de las partículas ricas en triglicéridos mediante la activación de la lipoproteinlipasa y la reducción de la producción de apoproteína CII (un inhibidor de la actividad de las lipoproteinlipasas). La consecuente disminución de los triglicéridos produce una alteración del tamaño y composición de las partículas de LDL, de pequeñas y densas (consideradas aterogénicas debido a su sensibilidad a la oxidación) a partículas grandes y flotantes. Estas partículas más grandes poseen mayor afinidad para los receptores de colesterol y se catalizan rápidamente. La activación del PPAR- $\alpha$  también induce un incremento de la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL. El Fenofibrato también reduce los niveles séricos de ácido úrico en individuos hiperúricémicos y debemos mediante el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.

#### Absorción:

La biodisponibilidad absoluta del Fenofibrato no puede determinarse debido a que el compuesto es prácticamente insoluble en medio acuoso apto para inyectables. Sin embargo, el Fenofibrato es bien absorbido del tracto gastrointestinal. Después de la administración oral en voluntarios sanos, aproximadamente el 60% de una dosis única de Fenofibrato radiomarcado se recuperó en la orina, principalmente como Ácido Fenofibrato y su conjugado glucuronido y el 25% se excretó en las heces. Los niveles plasmáticos máximos de Ácido Fenofibrato se alcanzaron dentro de las 6 a 8 horas de su administración.

#### Distribución:

Con la administración múltiple de Fenofibrato, el estado de equilibrio del Ácido Fenofibrato se alcanza dentro de los 9 días. Las concentraciones plasmáticas de Ácido Fenofibrato en estado de equilibrio son de aproximadamente el doble de las que se alcanzan después de una dosis única. La unión a las proteínas séricas fue de aproximadamente 99% tanto en sujetos normales como hipolipidémicos.

#### Metabolismo:

Después de la administración oral, el Fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterasas al metabolito activo, Ácido Fenofibrato, no detectándose Fenofibrato intacto en el plasma. El Ácido Fenofibrato se conjuga principalmente con Ácido Glucurónico y luego se excreta en la orina. Una pequeña cantidad de Ácido Fenofibrato es reducido a nivel de la porción carbonilo a un metabolito benzidrol el que, a su vez, es conjugado con Ácido Glucurónico y se excreta en la orina.

Los datos sobre el metabolismo *in vivo* indican que ni el Fenofibrato ni el Ácido Fenofibrato sufre metabolismo oxidativo (por ejemplo, a través del citocromo P450) en grado significativo.

#### Excreción:

Después de la absorción, el Fenofibrato se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos, la mayor parte como Ácido Fenofibrato y su conjugado glucuronido. Luego de la administración de Fenofibrato radiomarcado, aproximadamente el 60% de la dosis se recuperó en la orina y el 25% en las heces. El Ácido Fenofibrato se elimina con una vida media de 20 horas, permitiendo la administración concomitante de Fenofibrato con Atorvastatina (20 mg) una vez al día durante 10 días provocó una disminución del 17% (rango entre un 67% de disminución y un 44% de aumento) en los valores de AUC de Atorvastatina en 22 varones sanos. Los valores de  $C_{max}$  de Atorvastatina no estuvieron afectados significativamente por el Fenofibrato. La farmacocinética del Ácido Fenofibrato no estuvo afectada significativamente por la Atorvastatina.

#### CONTROLIP:

Deberá ser administrado diariamente, sin masticar, con suficiente cantidad de líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con la ingesta principal. De todas maneras, se deben ingerir las cápsulas junto con la comida, ya que estando el estómago vacío su efecto es menor.

#### Para el tratamiento de pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta, la dosis inicial es de 160 mg por día.

Para pacientes adultos con hipertriglyceridemia, la dosis inicial es de 160 mg/día.

#### Para los pacientes con función renal disminuida, esta presentación no es adecuada.

Los niveles de lípidos deberán ser controlados periódicamente y se considerará una reducción de la dosis de CONTROLIP si dichos niveles de lípidos caen significativamente por debajo del rango deseado.

#### CONTRAINdicaciones

CONTROLIP está contraindicado en pacientes con una conocida hipersensibilidad al Fenofibrato.

La administración concomitante de Fenofibrato (54 mg) y Metformina (850 mg)

Sexo: No se han observado diferencias farmacocinéticas con Fenofibrato, entre hombres y mujeres.

Raza: La influencia de la raza sobre la farmacocinética del Fenofibrato no ha sido estudiada, sin embargo el Fenofibrato no es metabolizado por enzimas que exhiben variabilidad interétnica. Por lo tanto, es muy poco probable que se produzcan diferencias farmacocinéticas entre individuos de distintas razas.

**Insuficiencia renal:** Es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En enfermedad renal crónica moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min), y si hay disponible una dosis baja, iniciar con una cápsula de 100 mg estándar microminizada una vez al día. Si hay una dosis baja disponible, entonces no se recomienda Fenofibrato. En los pacientes con enfermedad renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), el Fenofibrato está contraindicado.

#### Insuficiencia hepática:

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos

#### ADVERTENCIAS

##### Producto libre de gluten y lactosa.

##### Función hepática:

El Fenofibrato ha estado asociado con aumento de las transaminasas séricas (TGO y TG). En un análisis combinado de 10 estudios

controlados contra placebo, ocurrió un aumento de más de tres veces el límite

superior normal de dichas enzimas en el 5,3% de los pacientes que recibieron Fenofibrato versus 1,1% de los que recibían placebo. Cuando se realizó una nueva

determinación de las transaminasas, ya sea después de la discontinuación del

tratamiento o durante la continuación del mismo, se observó habitualmente un

retorno a valores normales. La incidencia de los aumentos de las enzimas

relacionada con la terapéutica con Fenofibrato parece ser dosis dependiente.

En un estudio de variación de dosis de 8 semanas de duración, la incidencia de elevación de TG y TGO como mínimo a tres veces el límite superior normal fue 13%

en pacientes que recibieron Fenofibrato 145 mg por día y fue 0% en aquellos que recibieron dosis equivalentes a 48 mg o menos de Fenofibrato por día o placebo.

Se ha informado potenciación de los anticoagulantes del tipo cumarínico, con prolongación del tiempo de protrombina/RIN.

Los secuestradores de ácidos biliares han demostrado unirse a otras drogas

administradas concomitantemente, por lo tanto el Fenofibrato deberá ser

administrado al menos una hora antes o 4-6 horas después de una resina

de trámulo o ácidos biliares, para evitar impedir su absorción.

**Ciclosporina:** Debido a que la Ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con

disminución del clearance de creatinina y por aumento de la creatinina sérica y

teniendo en cuenta que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los

fibratos incluyendo CONTROLIP, existe un riesgo que una interacción pueda llevar

a un deterioro de la función renal.

Los beneficios y los riesgos de utilizar

CONTROLIP/Fenofibrato con inmunosupresores y con otros agentes potencialmente

nefrotóxicos deben ser evaluados cuidadosamente y deberá utilizarse la menor

dosis efectiva.

**Carcinogénesis, mutagenesis y daño a la fertilidad:** Los estudios de microscopia

electrónica han demostrado proliferación peroxisomal luego de la administración

de Fenofibrato a ratas.

No se ha llevado a cabo un estudio adecuado para detectar

el desarrollo de la terapéutica con Fenofibrato.

Los estudios en ratas, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico.

**Anticoagulantes orales concomitantes:** Deberá tenerse precaución cuando se

administren anticoagulantes junto con CONTROLIP, debido a la potenciación de los

anticoagulantes.

La terapéutica se observa en el 1,1 versus 0% y erupción

en el 1,4 versus 0,8% en pacientes de estudios clínicos controlados recibiendo

Fenofibrato y Clofibrate.

Este efecto se observa en el 1,1 versus 0% y erupción

en el 1,4 versus 0,8% en pacientes de estudios clínicos controlados recibiendo

Fenofibrato y Gemfibrozil.

Los estudios de mutagenicidad de Fenofibrato han sido negativos. En ratas, ratones, los tumores del hígado se han encontrado en dosis altas y son atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de pequeños roedores y no han sido observados en otras especies animales. Esto es de relevancia para el uso terapéutico en el hombre.

Los estudios en ratas, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico.

**Anticoagulantes orales:** Deberá tenerse precaución cuando se

administren anticoagulantes junto con CONTROLIP, debido a la potenciación de los

anticoagulantes.

La terapéutica se observa en el 1,1 versus 0% y erupción

en el 1,4 versus 0,8% en pacientes de estudios clínicos controlados recibiendo

Fenofibrato y Clofibrate.

Este efecto se observa en el 1,1 versus 0% y erupción

en el 1,4 versus 0,8% en pacientes de estudios clínicos controlados recibiendo

Fenofibrato y Gemfibrozil.

Los estudios de mutagenicidad de Fenofibrato han sido negativos. En ratas, ratones, los tumores del hígado se han encontrado en dosis altas y son atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de pequeños roedores y no han sido observados en otras especies animales. Esto es de relevancia para el uso terapéutico en el hombre.

Los estudios en ratas, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico.

**Anticoagulantes orales:** Deberá tenerse precaución cuando se

administren anticoagulantes junto con CONTROLIP, debido a la potenciación de los

anticoagulantes.

La terapéutica se observa en el 1,1 versus 0% y erupción