

no es alterada por la edad. Sin embargo, los pacientes ancianos tienen una mayor incidencia de deterioro renal, de manera que la elección de la dosis para los ancianos deberá realizarse en base a la función renal (Ver Farmacología Clínica, Poblaciones Especiales, Insuficiencia Renal). Los ancianos con una función renal normal no requieren modificación de la dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante la terapia con CONTROLIP son digestivas, gástricas o trastornos intestinales. Los siguientes efectos adversos se han observado durante estudios clínicos controlados con placebo (n=2344) con las frecuencias abajo indicadas:

MedDRA clase de sistemas y órganos	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100, <1/10	Poco Común ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000 Incluye reportes aislados.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Disminución de la hemoglobina Descenso del recuento de células blancas
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea		
Trastornos vasculares			Tromboembolismo (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		
Trastornos gastrointestinales		Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*		
Trastornos hepato-biliares		Aumento de las transaminasas	Colelitiasis	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hipersensibilidad cutánea (rash, prurito, urticaria)	Alopecia	Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo			Trastornos musculares (ej. Mialgia, miositis, espasmos musculares		

y huesos		y debilidad)	
Trastornos del sistema reproductivo y mamario		Disfunción sexual	
Investigación	Incremento en los niveles de homocisteína en sangre	Incremento de los niveles de creatinina en sangre	Incremento de los niveles de urea en sangre

* En el estudio de cambio, se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en 9.795 pacientes con diabetes tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibieron Fenofibrato en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0,8% versus 0,5%; p=0,031). ** Se informó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo placebo frente a 1,1% en el grupo de Fenofibrato; p=0,022) y un incremento estadísticamente no significativo de trombosis venosa profunda (placebo: 1,0% [48/4.900 pacientes] en comparación con Fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes]; p=0,074). *** El aumento medio del nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con Fenofibrato fue de 6,5 mmol/L y fue reversible con la interrupción del tratamiento con Fenofibrato. El aumento del riesgo de eventos de trombosis venosa profunda podría estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína. El significado clínico de esto no está claro.

Además de los eventos notificados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos han sido comunicados de forma espontánea durante el uso posterior a la comercialización de CONTROLIP. Una frecuencia exacta no puede estimarse a partir de los datos disponibles y por lo tanto se clasifica como "desconocido".

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Enfermedad pulmonar intersticial.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Rabdomiólisis.
- *Trastornos hepato-biliares:* Ictericia, complicaciones de la colelitiasis (por ejemplo, colecistitis, colangitis, cólico biliar).
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Reacciones cutáneas graves (por ejemplo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- *Trastornos del sistema nervioso:* Fatiga.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con CONTROLIP. Están indicadas medidas generales de sostén, incluyendo monitoreo de signos vitales y observación del estado clínico. Si estuvieron indicado, debe lograrse la eliminación de la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico; se deberán observar las precauciones habituales para mantener permeable la vía aérea. Debido a que el Fenofibrato se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, no se considerará la hemodíálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas, Provincia de Buenos Aires, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

Tel. (011) 4300-2115

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Tel. (0221) 451-5555

Sanatorio de Niños, Rosario, Tel. (0341) 448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACION

Conservar las cápsulas a temperatura ambiente (15-30°C) en envase cerrado. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

CONTROLIP se presenta en envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.

Información para el paciente

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarlos.
- Debe seguir las recomendaciones dietéticas que le haya dado su médico durante el tratamiento con este medicamento.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1. Qué es CONTROLIP y para qué se Utiliza: CONTROLIP pertenece a un grupo de medicamentos comúnmente conocidos como fibratos. Estos medicamentos se utilizan para disminuir el nivel de grasas (lípidos) en la sangre, por ejemplo las grasas conocidas como triglicéridos.

CONTROLIP se utiliza junto con una dieta baja en grasas y otros tratamientos sin medicamentos como el ejercicio y la pérdida de peso, para disminuir los niveles de grasas en sangre.

2. Qué Necesita Saber antes de Recibir Tratamiento con CONTROLIP.

No Debe Recibir CONTROLIP:

- Si es alérgico (hipersensible) al Fenofibrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece fotosensibilidad conocida (reacción alérgica provocada por la exposición a la luz solar o a los rayos ultravioletas) o reacciones fototóxicas (daño en la piel causado por la exposición a la luz solar o a la luz ultravioleta) durante el tratamiento con fibratos (medicamentos que modifican los niveles de lípidos).
- Si padece alguna enfermedad del hígado, el riñón o la vesícula biliar.
- Si padece pancreatitis (inflamación del páncreas, lo que produce dolor abdominal).

Precauciones y Advertencias:

- Consulte con su médico o farmacéutico:
- Si padece o tiene algún pariente que padezca o haya padecido enfermedad muscular.
 - Si padece insuficiencia renal.
 - Si tiene una glándula tiroidea con baja actividad (hipotiroidismo).
 - Si toma grandes cantidades de alcohol.
 - Si ya está tomando algún otro fibrato o una estatina (otro tipo de medicamento para modificar los niveles de lípidos) o si está tomando anticonceptivos orales.
- Estos factores pueden suponerle un riesgo aumentado de padecer problemas musculares durante el tratamiento con Fenofibrato. Debe contactar con su médico inmediatamente si experimenta dolor muscular inesperado, hipersensibilidad o debilidad muscular. Esto es debido a que en algunos casos raros los problemas musculares por Fenofibrato pueden ser serios.
- Su médico puede pedirle análisis de sangre regulares para monitorizar la función

de su hígado y riñón.

A veces se produce pancreatitis en algunos pacientes que toman Fenofibrato (inflamación del páncreas que produce dolor abdominal).

Toma de Fenofibrato y otros medicamentos: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico o farmacéutico si está utilizando alguno de los medicamentos siguientes:

- Anticoagulantes para diluir la sangre (por ej: Warfarina): el riesgo de sangrado puede aumentar.
- Ciclosporina, un inmunosupresor: puede afectar su función renal.
- Estatinas o fibratos, que son otros medicamentos que modifican los niveles de lípidos: el riesgo de problemas musculares puede aumentar.

Toma de CONTROLIP con los alimentos y bebidas: Debe tomar CONTROLIP durante las comidas, ya que actuará mejor que con el estómago vacío.

Un nivel alto de colesterol en sangre (hipercolesterolemia) requiere que tenga un cuidado especial, incluso si el nivel alto de colesterol no afecta a su bienestar. Debe seguir las recomendaciones dietéticas que le haya dado su médico durante el tratamiento con este medicamento.

Embarazo y lactancia: Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Al no haber suficiente experiencia con el uso de Fenofibrato durante el embarazo sólo debería tomar CONTROLIP si su médico lo considerara absolutamente necesario.

Se desconoce si el Fenofibrato pasa a leche materna. Por tanto, no deberá utilizar CONTROLIP en caso de que esté dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas: CONTROLIP no afecta o afecta de manera insignificante a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Producto libre de gluten y lactosa.

Es importante respetar las indicaciones de su médico. Este producto le ha sido indicado a usted en forma personalizada por lo que no debe compartirlo con otros pacientes ni dejarlo al alcance de los niños.

3. Cómo se Administra CONTROLIP: Siga exactamente las instrucciones de administración de CONTROLIP indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es un comprimido al día, incluídos los pacientes de edad avanzada.

Si padece insuficiencia renal: Su médico le prescribirá la dosis más baja. Están disponibles otras dosis y formas farmacéuticas de Fenofibrato para dosis no adecuadas con este medicamento.

Vía de administración: Oral.

Trague los comprimidos enteros con agua. Es importante que tome los comprimidos con algún alimento, ya que no actúan de la misma forma con el estómago vacío.

Para tratar sus niveles elevados de colesterol, debe seguir las recomendaciones dietéticas que le haya dado su médico mientras tome este medicamento.

Duración del tratamiento: No olvide que para que Fenofibrato sea efectivo, se necesita tomar muy regularmente y durante tanto tiempo como su médico le haya recomendado, incluso si la duración es muy larga. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo haya dicho.

4. Posibles Efectos Adversos: Al igual que todos los medicamentos, CONTROLIP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte inmediatamente a su médico si experimenta dolor muscular inesperado, flacidez o calambres musculares o debilidad.

En la tabla de abajo figura un resumen de efectos adversos y su frecuencia de presentación.					
Clasificación según sistemas y órganos	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100, <1/10	Poco Común ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000 Incluye reportes aislados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Disminución de la hemoglobina Descenso del recuento de células blancas	
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea		
Trastornos vasculares			Tromboembolismo (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		
Trastornos gastrointestinales		Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal náuseas, vómitos, flatulencia)	Pancreatitis*		
Trastornos hepato-biliares		Aumento de las transaminasas	Colelitiasis	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hipersensibilidad cutánea (rash, prurito, urticaria)	Alopecia	Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y huesos			Trastornos musculares (ej. Mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		
Trastornos del sistema reproductivo y mamario			Disfunción sexual		
Investigación	Incremento en los niveles	Incremento de los niveles de creatinina	Incremento de los niveles de urea en		

de homocisteína en sangre	en sangre	sangre
5. Cómo Conservar CONTROLIP: Conservar las cápsulas a temperatura ambiente (15-30°C) en envase cerrado. Proteger de la humedad. Mantener fuera del alcance de los niños.		
6. Contenido del Envase e Información Adicional: CONTROLIP se presenta en envases conteniendo 10, 30 y 60 cápsulas.		
7. Qué Debo Hacer en Caso de Sobredosis o Ingesta Accidental: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:		
<i>Atención especializada para niños:</i> Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel. (011) 4962-6666/2247 Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)		
<i>Atención especializada para adultos:</i> Hospital A. Posadas, Tel. (011) 4658-7777/4654-6648 Av. Presidente Illia y Marconi (Haedo - Provincia de Buenos Aires) Hospital Fernández, Tel. (011) 4801-5555 Cervino 3356 (C.A.B.A.)		
Mantener alejado del alcance de los niños.		
Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.		
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 55.154		
Elaborado y envasado por:		
Ethypharm Industries, 17/21 Rue Saint Matthieu, Houdan, Francia.		
Importado, acondicionado y distribuido por:		
Abbott Laboratories Argentina S.A.,		
Ing. E. Butty 240, 12º Piso (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.		
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allán,		
Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires.		
Directora Técnica: Mónica E. Yoshida, Farmacéutica.		
Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html		
Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011 6090-3100.		
Fecha de última revisión: Noviembre 2019 - DI-2019-9587		
HF 1082R00 2019		

Lista T076

Controlip®-160

Fenofibrato

160 mg

Cápsulas duras

Expendio bajo receta - Industria Francesa

COMPOSICION

CONTROLIP/Fenofibrato, es un agente hipolipemiante que se presenta en cápsulas de administración oral. Cada cápsula contiene 160 mg de Fenofibrato. La denominación química del Fenofibrato es ácido 2-[4-(4-clorobenzoi) fenoxi]-2-metil-propanoico, 1-metiletil éster y posee la siguiente fórmula estructural:

La fórmula empírica es C20H21O4Cl y el peso molecular 360,83.

Excipientes: Cada cápsula contiene: Sacarosa; Almidón de maíz; Hipromelosa; Laurilsulfato de sodio; Emulsión de dimeticona 35%; Emulsión de dimeticona al 30%; Talco. **Cápsula:** [Gelatina; Dióxido de titanio (E-171); Óxido de hierro amarillo; (E-172); Óxido de hierro rojo].

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiante.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipercolesterolemia: CONTROLIP está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-colesterol, Colesterol total, Triglicéridos y la Apo B y para aumentar los niveles de HDL-colesterol, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson). Los agentes modificadores de los lípidos deben ser utilizados junto con una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol, cuando la respuesta a la dieta y a intervenciones no farmacológicas solamente han sido insuficientes.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia: CONTROLIP también está indicado como terapia complementaria de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia (Hiperlipemia tipo IV y V de Fredrickson). En pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas, la mejoría del control glucémico habitualmente reduce los triglicéridos en ayunas y suprime

alko diseño

HF 1082R00

Fecha y Firma

V06 – 27/ENE/2020 – REVISION R00-2019 – Laetus 132 – Medidas 560x160 mm – Trazabilidad: N/A

HF 1082R00 Reemplaza a HF 920R02

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-13045-2018-DEV

Aprobación de Gerencia de Operaciones de Calidad

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 anormalidad de lipoproteína. El exceso de peso y 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 estrógenos, diuréticos tiazídicos y con beta bloqueantes está asociada a veces con aumentos masivos de los triglicéridos plasmáticos, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia familiar. En tales casos, la discontinuación del agente etiológico específico puede obviar la necesidad de una terapéutica específica con drogas para la hipertrigliceridemia. 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	
		Grave	Leve
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.

FARMACOLOGIA CLINICA

Una variedad de estudios clínicos llevados a cabo demostraron 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 AI 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 morbimortalidad

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 AI y apo AII. Los efectos del Ácido Fenofibrato observados en la práctica clínica se han explicado *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos por la activación del receptor α activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR-α). 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 CIII (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 por los receptores de colesterol y se catabolizan rápidamente. La activación del PPAR-α 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 hipuricémicos y normales 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 glucuronato 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 hiperlipidémicos. **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 benzhidrol 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 glucurónico. 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 única diaria en un entorno clínico. **Poblaciones especiales:** **Anzianos:** En voluntarios ancianos de entre 77-87 años de edad, el clearance oral de Ácido Fenofibrato luego de una dosis oral única fue de 1.2 L/h, comparado con 1.1 L/h en adultos jóvenes. Esto indica que se puede utilizar un régimen posológico igual cuando se lo administra a ancianos *que no presentan falla renal*, sin un aumento creciente en la acumulación de la droga o de sus metabolitos. **Pacientes pediátricos:** CONTROLIP no ha sido estudiado en trabajos clínicos adecuados y bien controlados, en pacientes pediátricos.

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 micronizada una vez al día. Si hay una dosis baja disponible, entonces no se recomienda Fenofibrato. En los pacientes con enfermedad crónica severa del riñón (clearance de creatinina <30 ml/min), el Fenofibrato está contraindicado.

Insuficiencia hepática: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones medicamentosas: Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos indican que el Fenofibrato y el Ácido Fenofibrato no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2 de las isoformas (CYP) del citocromo P450. Ellos son inhibidores débiles de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, e inhibidores leves a moderados de la CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Se ha observado 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 unión a los ácidos biliares, para evitar impedir su absorción (Ver Advertencias y Precauciones).

La administración concomitante de Fenofibrato con Pravastatina (40 mg) una vez al día durante 10 días ha demostrado un aumento de la C_{max} media y del AUC para la Pravastatina de un 36% (rango de 69% de disminución a 321% de aumento) y 28% (rango desde 54% de disminución a 128% de aumento), respectivamente y para la 3α-hidroxi-iso-Pravastatina de un 55% (desde 32% de disminución a 314% de aumento) y 39% (desde 24% de disminución a 261% de aumento), respectivamente, en 23 adultos sanos. La administración concomitante de una dosis única de Fenofibrato y una dosis única de Fluvastatina (40 mg) resultó en un pequeño aumento (aproximadamente 15-16%) en la exposición a (+) 3R,5S-Fluvastatina, el enantiómero activo de la Fluvastatina. Una dosis única de Pravastatina o de Fluvastatina, no tienen efecto clínico importante sobre la farmacocinética del Ácido Fenofibrato.

La administración concomitante de Fenofibrato con Atorvastatina (20 mg) una vez al día durante 10 días provocó una disminución de aproximadamente el 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. La administración de Fenofibrato una vez al día durante diez días con Glimepirida (un comprimido de 1 mg) como única dosis en forma simultánea con la última dosis de Fenofibrato, provocó un aumento del 35% del AUC media de la Glimepirida en sujetos sanos. La C_{max} de Glimepirida no estuvo afectada significativamente por la coadministración de Fenofibrato. No hubo un efecto estadísticamente significativo derivado de las dosis múltiples de Fenofibrato sobre el AUC o nadir de la glucosa considerándose la concentración basal de glucosa como covariable después de la administración de Glimepirida en voluntarios sanos. Sin embargo, las concentraciones de glucosa a las 24 horas permanecieron estadísticamente bajas luego del pre-tratamiento con Fenofibrato, en relación con Glimepirida sola.

La Glimepirida no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética del Ácido Fenofibrato.

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

tres veces al día durante diez días no provocó cambios significativos en la farmacocinética del Ácido Fenofibrato y la Metformina, cuando se comparó con las dos drogas administradas por separado en sujetos sanos. Se administró concomitantemente Fenofibrato una vez al día durante catorce días con comprimidos de Rosiglitazona (Maleato de Rosiglitazona 8 mg) una vez al día durante cinco días. Desde el día 10 hasta el día 14, no hubo cambios significativos en la farmacocinética del Ácido Fenofibrato y de la Rosiglitazona cuando se la comparó con las dos drogas administradas por separado en sujetos sanos.

La administración concomitante de Fenofibrato con Ezetimibe (10 mg) una vez al día durante diez días a 18 adultos sanos, provocó aumento en el AUC, C_{max} y C_{min} del Ezetimibe total en alrededor del 43%, 33% y 56% respectivamente y aumento del AUC, C_{max} y C_{min} del glucurónido de Ezetimibe de aproximadamente 49%, 34% y 62%, respectivamente. La farmacocinética del Ácido Fenofibrato no estuvo afectada significativamente por el Ezetimibe y la farmacocinética de dosis múltiples del Ezetimibe libre (no conjugado) no estuvo afectada significativamente por el Fenofibrato.

Datos preclínicos sobre seguridad: Estudios de toxicidad crónica no han dado ninguna información relevante acerca de la toxicidad específica de Fenofibrato. Estudios de toxicidad aguda no han dado ninguna información relevante acerca de la toxicidad específica de Fenofibrato. En un estudio no clínico por vía oral de tres meses en ratas con Ácido Fenofibrato, el metabolito activo de Fenofibrato, la toxicidad para los músculos esqueléticos (especialmente aquellos ricos en miofibras lentos oxidativas-tipo I) y degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal fueron observadas a niveles de exposición ≥50 veces la exposición humana para la toxicidad esquelética y >15 para el cardiomiotoxicidad. Ulceras y erosiones reversibles en el tracto gastro-intestinal ocurrieron en los perros tratados durante 3 meses, con exposiciones de aproximadamente 7 veces el AUC clínica.

Los estudios de mutagenicidad de Fenofibrato han sido negativos. En ratas y 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 ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos en dosis en el rango de toxicidad materna. La prolongación del período de gestación y dificultades durante el parto a dosis altas. No se detectaron efectos sobre la fertilidad en estudios de toxicidad reproductiva no clínicos llevados a cabo con Fenofibrato. Sin embargo, la hipospermia reversible y vacuolización testicular e inmadurez de los ovarios se observaron en un estudio de toxicidad por administración repetida con Ácido Fenofibrato en perros jóvenes.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

Los pacientes deberán recibir una dieta hipograsa apropiada para disminuir los lípidos antes de recibir CONTROLIP y deberán continuar dicha dieta durante el tratamiento con CONTROLIP.

CONTROLIP debe 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 de CONTROLIP es de 160 mg por día. Para pacientes adultos con hipertrigliceridemia, 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.

CONTROLIP está contraindicado en pacientes con disfunción hepática o renal severa, incluyendo la cirrosis biliar primaria y en pacientes con una anomalía inexplicada y persistente de la función hepática.

También está contraindicado en pacientes con una enfermedad vesicular preexistente (Ver Advertencias).

Producto libre de gluten y lactosa.

ADVERTENCIAS

Función hepática: El Fenofibrato ha estado asociado con aumento de las transaminasas séricas (TGO y TGP). 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 TGP 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 hepatitis hepatocelular crónica activa y colestásica asociada con la terapia con Fenofibrato luego de exposición al fármaco durante semanas o hasta varios años. En casos extremadamente raros, se ha informado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Deberán realizarse monitoreos periódicos regulares de la función hepática, incluyendo TGP sérica, durante todo el tratamiento con CONTROLIP y el mismo será discontinuado si los niveles de las enzimas persisten por encima de tres veces el valor superior normal.

Colelitiasis: El Fenofibrato, como el Clofibrato y el Gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, favoreciendo la colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, están indicados estudios de la vesícula biliar. Se deberá discontinuar el tratamiento con CONTROLIP si se diagnostica litiasis vesicular.

Anticoagulantes orales concomitantes: Deberá tenerse precaución cuando se administren anticoagulantes junto con CONTROLIP, debido a la potenciación de los anticoagulantes de tipo cumarínico en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. La dosis del anticoagulante deberá ser reducida para mantener el tiempo de protrombina/RIN en los niveles deseados para prevenir las complicaciones hemorrágicas. Se aconsejan determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina/RIN, hasta que se haya determinado definitivamente que los mismos estén estabilizados.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa concomitantes: Se deberá evitar el uso concomitante de derivados del Ácido Fenofibrato e inhibidores de la HMG-CoA reductasa, hasta que los beneficios superen el riesgo aumentado de esta combinación de drogas.

La administración concomitante de Fenofibrato y Pravastatina (40 mg) una vez al día durante diez días aumentó los valores de la C_{max} y AUC medias para Pravastatina en 36% (rango desde 69% de disminución a 321% de aumento) y 28% (rango desde 54% de disminución a 128% de aumento), respectivamente, y para 3α-hidroxi-iso-Pravastatina en 55% (rango desde 32% de disminución a 314% de aumento) y 39% (rango desde 24% de disminución a 261% de aumento), respectivamente. (Ver también Farmacología Clínica, Interacciones Medicamentosas).

El uso combinado de derivados del Ácido Fenofibrato e inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se ha asociado, en ausencia de una marcada interacción farmacocinética, en numerosos reportes de casos, con rabdomiolisis, marcada elevación de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) y mioglobinuria, llevando en un alto porcentaje de los casos a insuficiencia renal aguda.

El uso de fibratos solos, incluyendo CONTROLIP, puede estar asociado ocasionalmente con miositis, miopatía o rabdomiolisis. Los pacientes que reciben

CONTROLIP y que se quejen de dolor muscular, hipersensibilidad muscular o debilidad deberán ser evaluados cuanto antes, incluyendo niveles plasmáticos de CPK. Si la miopatía/miositis es sospechada o diagnosticada, la terapia con Fenofibrato deberá discontinuarse.

Mortalidad: No se ha establecido el efecto de CONTROLIP sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria y sobre la mortalidad de causa no vascular.

Otras consideraciones: Debido a las similitudes químicas, farmacológicas y clínicas entre Fenofibrato, Clofibrato y Gemfibrozil, los hallazgos adversos en cuatro estudios clínicos randomizados controlados contra placebo, realizados con las dos últimas drogas mencionadas, también pueden aplicarse a CONTROLIP.

PRECAUCIONES

Tratamiento inicial: Deberán realizarse estudios de laboratorio para asegurarse que los niveles lípidos son anormales antes de instituir la terapéutica con CONTROLIP. Deberá intentarse controlar los lípidos séricos con una dieta apropiada, ejercicio físico, disminución de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico como diabetes o hipotiroidismo que pudieran estar contribuyendo a las anomalías de los lípidos. Las medicaciones que se sabe pueden elevar la hipertrigliceridemia (β-bloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán ser discontinuados o cambiados de ser posible antes de considerar la terapéutica con drogas para disminuir los triglicéridos.

Tratamiento continuado: Deberá determinarse periódicamente los niveles de lípidos séricos durante la terapéutica inicial. La terapéutica deberá discontinuarse en aquellos pacientes que no tengan una respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento con la dosis máxima recomendada de 160 mg/día.

Pancreatitis: Se ha informado pancreatitis en pacientes que recibían Fenofibrato, Gemfibrozil y Clofibrato. Esta circunstancia puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga o un fenómeno secundario mediado a través de litiasis del tracto biliar o formación de barro biliar con obstrucción del conducto biliar común.

Reacciones de hipersensibilidad: Han ocurrido muy raramente reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas severas que requirieron la hospitalización y el tratamiento con esteroides durante el tratamiento con Fenofibrato, incluyendo reportes infrecuentes de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. La urticaria se observó en el 1,1 versus 0% y erupción en el 1,4 versus el 0,8% en pacientes de estudios clínicos controlados recibiendo Fenofibrato y placebo respectivamente.

Cambios hematológicos: Se han observado disminuciones leves a moderadas de la hemoglobina, hematocrito y de leucocitos en pacientes luego de la iniciación de la terapia con Fenofibrato. Sin embargo, estos niveles se estabilizaron durante la administración a largo plazo. Se han informado casos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis durante la vigilancia post comercialización. Se recomiendan hemogramas periódicos durante el primer año de tratamiento con CONTROLIP.

Musculoesqueléticos: El uso de fibratos solos, incluyendo CONTROLIP, puede estar asociado ocasionalmente con miopatía. El tratamiento con drogas de la clase de fibratos se ha asociado en raras ocasiones con rabdomiolisis, habitualmente en pacientes con función renal deteriorada. Se deberá considerar miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcada elevación de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK). Los pacientes deberán ser advertidos de informar rápidamente de dolor muscular inexplicable, hipersensibilidad o debilidad, particularmente si se acompaña de malestar o fiebre. Los niveles de CPK deberán ser evaluados en aquellos pacientes que informen dichos síntomas y se deberá discontinuar la terapia con Fenofibrato si se detectaran niveles marcadamente elevados de CPK o si se diagnosticara miopatía.

Enfermedad venosa tromboembólica: En un estudio clínico (FIELD), se observó embolia pulmonar y trombosis venosa profunda con mayor incidencia en los pacientes que recibieron Fenofibrato en relación a los que recibieron placebo.

Creatinina sérica: Se han informado elevaciones de la creatinina sérica en pacientes que recibían Fenofibrato. Estas elevaciones tienden a volver a los niveles basales luego de la discontinuación del Fenofibrato. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Este medicamento contiene sucrosa, por lo tanto se deberá consultar con el médico tratante si el paciente presenta intolerancia a determinados azúcares.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orales: SE DEBERA TENER PRECAUCION CUANDO SE ADMINISTREN ANTICOAGULANTES CUMARINICOS JUNTO CON CONTROLIP. LA DOSIS DEL ANTICOAGULANTE DEBERA SER REDUCIDA PARA MANTENER EL TIEMPO DE PROTROMBINA/RIN EN LOS NIVELES DESEADOS PARA PREVENIR COMPLICACIONES HEMORRAGICAS. SON ACONSEJABLES DETERMINACIONES FRECUENTES DEL TIEMPO DE PROTROMBINA/RIN HASTA QUE ESTOS PARAMETROS SE HAYAN ESTABILIZADO.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El uso combinado de CONTROLIP e inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe ser evitado, a menos que el beneficio de posteriores alteraciones en los niveles de los lípidos supere el riesgo aumentado de esta combinación de drogas (Ver Advertencias).

Resinas: Debido a que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a otras drogas administradas concomitantemente, los pacientes deberán ingerir CONTROLIP al menos una hora antes o 4-6 horas después de una resina captadora de ácidos biliares, para evitar impedir su absorción.

Ciclosporina: Debido a que la Ciclosporina puede producir nefrototoxicidad 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, mutagénesis y daño a la fertilidad: Los estudios de microscopía electrónica han demostrado proliferación peroxisomal luego de la administración de Fenofibrato a ratas. No se ha llevado a cabo un estudio adecuado para detectar la proliferación de peroxisomas en seres humanos, pero se han observado cambios en la morfología y en la cantidad de los mismos después del tratamiento con otros componentes de la clase de los fibratos, cuando las biopsias hepáticas fueron comparadas antes y después del tratamiento en el mismo individuo. El Fenofibrato ha demostrado estar exento de potencial mutagénico en los siguientes tests: Ames, aberración cromosómica en el linfoma del ratón y síntesis no programada de ADN en hepatocitos de rata.

Fertilidad: Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad. No existen datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de CONTROLIP.

Embarazo: Embarazo categoría C: No se ha establecido la seguridad del Fenofibrato en mujeres embarazadas ya que no se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados. El Fenofibrato deberá ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: No se sabe si el Fenofibrato y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a que muchas drogas sí lo son y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes derivadas del Fenofibrato deberá tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la administración del Fenofibrato, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría: Se sabe que el Ácido Fenofibrato es excretado fundamentalmente por el riñón; el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. La exposición al Ácido Fenofibrato

alko diseño

V06 – 27/ENE/2020 – REVISION R00-2019 – Laetus 132 – Medidas 560x160 mm – Trazabilidad: N/A

HF 1082R00

HF 1082R00 Reemplaza a HF 920R02

CONTROL DE CAMBIOS: LCR-13045-2018-DEV

Fecha y Firma

Aprobación de Gerencia de Operaciones de Calidad