



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN N°

8 5 4 2

BUENOS AIRES, 01 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008294-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto LOPID 600 - LOPID UD / GEMFIBROZIL, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS RECÚBIERTOS, LOPID 600 / GEMFIBROZIL 600 mg - LOPID UD / GEMFIBROZIL 900 mg, autorizado por el Certificado N° 37.101.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 98 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP
N

✓



2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional

Ministerio de Salud,
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 5 4 2

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 47 a 79, desglosándose fojas 47 a 57, para la Especialidad Medicinal denominada LOPID 600 - LOPID UD / GEMFIBROZIL, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LOPID 600 / GEMFIBROZIL 600 mg - LOPID UD / GEMFIBROZIL 900 mg, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.101 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 5 4 2

Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-008294-16-0

DISPOSICIÓN N°

mel-ji

8 5 4 2

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

PROYECTO DE PROSPECTO

LOPID 600
LOPID UD
GEMFIBROZIL
Comprimidos Recubiertos

8 5 4 2
01 AGO 2016

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Lopid 600

Cada comprimido recubierto contiene: Núcleo: Gemfibrozil 600 mg. Excipientes: hidroxipropilcelulosa 15,9 mg, dióxido de silicio coloidal 22,1 mg, almidón de maíz pregelatinizado 141,1 mg, croscarmelosa sódica 43 mg, celulosa microcristalina (tipo PH 102) 64,6 mg, estearato de calcio 10 mg, polisorbato 80 6,2 mg. Cubierta: metilparabeno 0,1108 mg, propilparabeno 0,014 mg, polietilenglicol 4000 1,515 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 7,574 mg, colorante opaspray blanco 3,787 mg.

Lopid UD

Cada comprimido recubierto contiene: Gemfibrozil 900 mg. Excipientes: almidón de maíz pregelatinizado 156 mg; glicolato de almidón sódico 16,20 mg; estearato de magnesio 7,5 mg; polisorbato 80 9,3 mg; dióxido de silicio 21 mg; polietilenglicol 6000 4,325 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 22,025 mg; talco 13,150 mg; dióxido de titanio 8,525 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihiperlipidémico.

INDICACIONES

Lopid está indicado como tratamiento complementario de la dieta, en los siguientes casos:

1. Tratamiento de pacientes adultos con elevaciones muy importantes en los niveles de triglicéridos séricos (hiperlipidemia Tipos IV y V) con riesgo de padecer pancreatitis y que no responden adecuadamente a determinados esfuerzos del régimen alimenticio para controlarlos. Los pacientes con tal riesgo presentan, de manera típica, triglicéridos séricos por encima de 2000 mg/dL y elevaciones del colesterol VLDL, así como quilomicrones en ayunas (hiperlipidemia Tipo V). No es probable que los individuos que tienen, en forma regular, triglicéridos plasmáticos o séricos por debajo de 1000 mg/dL presenten riesgo de padecer pancreatitis. El tratamiento con Lopid puede considerarse en quienes tengan elevaciones de los triglicéridos de entre 1000 y 2000 mg/dL, con antecedentes de pancreatitis o con dolor abdominal recurrente típico de la pancreatitis. Se sabe que algunos pacientes Tipo IV, con triglicéridos por debajo de los 1000 mg/dL pueden transformarse, debido a la falta de discreción alimenticia o alcohólica, en Tipo V, con elevaciones masivas de triglicéridos que acompañan la quilomicronemia, pero la influencia del tratamiento con Lopid sobre el riesgo de padecer pancreatitis en tales situaciones no se ha estudiado adecuadamente. No se indica tratamiento con droga a pacientes con hiperlipoproteinemia Tipo I, con elevaciones de quilomicrones y triglicéridos plasmáticos, pero que tengan niveles normales de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El análisis de plasma refrigerado durante 14 horas ayuda a distinguir los Tipos I, IV y V de hiperlipoproteinemia.

2. Para la reducción del riesgo de desarrollar cardiopatía solamente en pacientes Tipo IIb, sin antecedentes ni síntomas de cardiopatía establecida, que hubieran tenido una respuesta inadecuada al intento de perder peso, al tratamiento dietético, al ejercicio y a otros agentes farmacológicos (tales como resinas de intercambio y ácido nicotínico, que reduce el colesterol LDL y aumenta el HDL) y que, además, presentan esta tríada de anomalías

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1

VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

lipídicas: bajos niveles de colesterol HDL además de colesterol LDL elevado, y aumento de triglicéridos. (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS)

El *National Cholesterol Education Program* (*Arch Int Med* 1988; 148:36-69), definió como factor de riesgo independiente de padecer cardiopatía, un valor de colesterol HDL sérico por debajo de los 35 mg/dL. Los pacientes con niveles de triglicéridos muy aumentados deberían vigilarse con atención si se les administra gemfibrozil. En algunos pacientes con niveles elevados de triglicéridos, el tratamiento con gemfibrozil se asocia a un considerable aumento del colesterol LDL.

El beneficio potencial de gemfibrozil para tratar pacientes tipo IIa con elevación del colesterol LDL pareciera no justificar los riesgos, debido a la potencial toxicidad que puede presentarse, tal como la aparición de cáncer, colecistopatía, dolor abdominal que culmina en apendicetomía y otras cirugías abdominales, al aumento en la incidencia de mortalidad no coronaria, y al aumento relativo del 44% durante el período de ensayo en la mortalidad por todas las causas ajustada según la edad que se observó con clofibrato, dado que ésta es una droga química y farmacológicamente relacionada (con gemfibrozil). Lopid tampoco está indicado para el tratamiento de pacientes con bajo colesterol HDL si es ésta su única anormalidad lipídica.

En un subgrupo de pacientes del "Estudio del Corazón de Helsinki" que tenían valores basales de colesterol HDL por encima de la mediana (mayores a 46,4 mg/dl), la incidencia de eventos coronarios graves fue similar en los subgrupos de gemfibrozil y de placebo.

El tratamiento inicial para la dislipidemia consiste en un tratamiento con dieta específica para ese tipo de anormalidad de lipoproteína. El peso corporal excesivo y el exceso de alcohol pueden ser factores importantes en la hipertrigliceridemia y deberían tratarse con anterioridad a cualquier tratamiento con droga.

El ejercicio físico puede constituir una importante medida auxiliar, y se lo ha asociado con incrementos del colesterol HDL. Las enfermedades que contribuyen a la aparición de la hiperlipidemia, tales como hipotiroidismo o diabetes mellitus, deberían tenerse muy en cuenta y tratarse como corresponde.

El tratamiento con estrógenos a veces se asocia a un aumento considerable de los triglicéridos plasmáticos, en particular en individuos con hipertrigliceridemia familiar.

En estos casos, la interrupción del tratamiento con estrógenos puede hacer innecesario el tratamiento con una droga específica contra la hipertrigliceridemia. La utilización de drogas sólo deberá considerarse una vez que se hayan realizado intentos razonables para obtener resultados satisfactorios con métodos que no las involucren. Si se toma la decisión de utilizar drogas, se deberá informar al paciente que esta decisión no reduce la importancia de cumplir con una dieta.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Lopid (gemfibrozil) es un regulador del nivel lipídico que disminuye los triglicéridos séricos y el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumenta el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Durante el tratamiento con Lopid, aunque se observe una leve disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tratamiento de los pacientes que presentan un nivel elevado de triglicéridos a causa de hiperlipoproteinemia de tipo IV generalmente produce un aumento del colesterol LDL. En general, el tratamiento con Lopid afecta mínimamente los niveles de colesterol LDL en los pacientes de tipo IIb con niveles séricos elevados de colesterol LDL y triglicéridos; sin embargo, Lopid generalmente produce un aumento significativo del colesterol HDL en este grupo de pacientes. Lopid aumenta los niveles de subfracciones de lipoproteína de alta densidad HDL₂ y HDL₃, así como de las apolipoproteínas AI y AII. Estudios epidemiológicos demostraron que tanto los niveles bajos de colesterol HDL como los niveles altos de colesterol LDL son factores de riesgo independientes de la cardiopatía coronaria.

En el componente de prevención primaria del "Estudio del Corazón de Helsinki", en el cual se estudiaron a 4081 pacientes de sexo masculino de 40 a 55 años de edad, de manera randomizada, doble ciego, controlado con placebo, el tratamiento con Lopid estuvo asociado a reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas totales de triglicéridos y a un

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

aumento significativo del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. En el grupo de tratamiento que recibía Lopid se observaron reducciones moderadas de la concentración plasmática de colesterol total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, pero la respuesta lipídica fue heterogénea, especialmente entre los diferentes tipos según la clasificación de Fredrickson. El estudio incluyó a pacientes con una concentración sérica de colesterol no HDL superior a 200 mg/dl y sin antecedentes de cardiopatía coronaria. Durante el período de estudio de cinco años, el grupo que recibió Lopid experimentó una reducción absoluta de 1,4% (34% relativa) de la tasa de eventos coronarios serios (muerte cardíaca súbita más infarto de miocardio fatal y no fatal) en comparación con el placebo, $p=0,04$. Se produjo una reducción relativa del 37% de la tasa de infarto de miocardio no fatal en comparación con el placebo; esto equivale a una diferencia relacionada con el tratamiento de 13,1 eventos por miles de personas. Se produjeron en total 44 muertes (2,2%) por cualquier causa durante la fase de doble ciego del estudio entre los pacientes que habían sido randomizados al grupo que recibió Lopid y un total de 43 muertes (2,1%) en el grupo que recibió el placebo.

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Aún no se ha establecido con certeza el mecanismo de acción del gemfibrozil. En los seres humanos, se ha demostrado que Lopid inhibe la lipólisis periférica y disminuye la extracción hepática de los ácidos grasos libres, por lo tanto reduce la producción hepática de triglicéridos. Lopid inhibe la síntesis y aumenta el clearance del transportador de VLDL, llamado apolipoproteína B, lo cual conlleva a una reducción en la producción de VLDL.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Estudios en animales sugieren que gemfibrozil además de elevar el colesterol HDL, puede reducir la incorporación de ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos recién formados, acelerar el recambio y la remoción del colesterol del hígado e incrementar la excreción del colesterol en las heces. Lopid presenta buena absorción en el tracto gastrointestinal luego de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos ocurren en 1 a 2 horas, con una vida media plasmática de 1,5 horas luego de dosis múltiples.

El gemfibrozil se absorbe completamente luego de la administración oral de los comprimidos de Lopid; los niveles plasmáticos máximos ocurren 1 a 2 horas después de administrar la dosis. La farmacocinética del gemfibrozil se ve afectada por el horario de la ingesta de alimentos en relación con el horario de administración de la dosis. En un estudio, tanto la tasa como el grado de absorción del fármaco aumentaron de manera significativa cuando se administró la dosis 30 minutos antes de las comidas. El AUC medio se reduce en un 14% a 44% cuando se administra Lopid después de las comidas, en comparación con 30 minutos antes de las comidas. En un estudio posterior se ha observado que la tasa de absorción de Lopid fue máxima cuando se administró media hora antes de las comidas, con una $C_{máx}$ 50% a 60% mayor a la que se obtenía al administrar la dosis conjuntamente con las comidas o en ayunas. En este estudio, no se observaron efectos significativos sobre el AUC del horario de administración de la dosis en relación con las comidas (ver POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Lopid básicamente es sometido a la oxidación de un anillo del grupo metilo para formar sucesivamente metabolitos hidroximetil y carboxilo. Aproximadamente el 70% de la dosis administrada a seres humanos se excreta a través de la orina, principalmente como un glucurónido conjugado, menos del 2% de la droga se excreta como gemfibrozil sin modificaciones. El 6% de la dosis se elimina a través de las heces. El gemfibrozil se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas y esto determina un potencial para las interacciones de desplazamiento con otros fármacos (ver INTERACCIONES).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Adultos:

Lopid 600: se recomienda 1200 mg (2 comprimidos recubiertos) por día, divididos en dos tomas de un comprimido recubierto cada una, media hora antes de las comidas principales.

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1


VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Lopid UD: se recomienda una dosis única, la cual debe ser administrada media hora antes de la cena.

CONTRAINDICACIONES

1. Disfunción hepática o renal grave, incluso cirrosis biliar primaria.
2. Colecistopatía preexistente (ver ADVERTENCIAS).
3. Hipersensibilidad al gemfibrozil o a cualquier componente de la fórmula.
4. La combinación de la terapia de gemfibrozil con simvastatina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
5. La combinación de la terapia de gemfibrozil con repaglinida (ver INTERACCIONES).
6. La combinación de la terapia de gemfibrozil con dasabuvir (ver PRECAUCIONES).

8 5 4 2

ADVERTENCIAS

1. Debido a las similitudes químicas, farmacológicas y clínicas del gemfibrozil con el clofibrato, los hallazgos adversos observados con la administración de clofibrato en dos grandes estudios clínicos también pueden aplicarse al gemfibrozil. En el primero de estos estudios, el "Proyecto de medicamentos para afecciones coronarias", 1000 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio recibieron tratamiento durante cinco años con clofibrato. No se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre los pacientes tratados con el clofibrato y los 3000 pacientes tratados con el placebo, pero el doble de pacientes tratados con clofibrato desarrollaron colelitiasis y colecistitis que requirieron cirugía. En el otro estudio, realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5000 pacientes sin cardiopatía coronaria conocida recibieron tratamiento con clofibrato durante cinco años y continuaron durante un año más. Se observó una mortalidad total mayor estadísticamente significativa del 44%, ajustada en función de la edad, en los pacientes tratados con clofibrato que en un grupo de control comparable tratado con placebo durante el período del estudio. La mortalidad en exceso se debió a un aumento del 33% de las causas no cardiovasculares, incluidos tumores malignos, las complicaciones posteriores a la colecistectomía y la pancreatitis. Se confirmó que los pacientes tratados con clofibrato presentan un riesgo más alto de sufrir colecistopatía.

Debido al tamaño más limitado del "Estudio del Corazón de Helsinki", la diferencia observada en la mortalidad por cualquier causa entre el grupo que recibió Lopid y el grupo del placebo no es estadísticamente significativa respecto del 29% de mortalidad en exceso informada en el grupo que recibió el clofibrato durante el seguimiento de nueve años en un estudio separado organizado por la OMS, (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La mortalidad relacionada con la cardiopatía no coronaria demostró un exceso en los pacientes originalmente randomizados al Lopid, básicamente a causa de las muertes atribuidas al cáncer observadas durante el período de extensión abierta.

Durante el componente de prevención primaria de cinco años del "Estudio del Corazón de Helsinki", la mortalidad por cualquier causa fue de 44 (2,2%) en el grupo que recibió Lopid y de 43 (2,1%) en el grupo que recibió el placebo; incluyendo el período de seguimiento de 3,5 años desde la finalización del estudio, la mortalidad acumulativa por cualquier causa fue de 101 (4,9%) en el grupo que recibió Lopid y de 83 (4,1%) en los pacientes originalmente randomizados al placebo (índice de riesgo 1:20 a favor del placebo). Debido al tamaño más limitado del "Estudio del Corazón de Helsinki", la diferencia observada en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos que recibieron Lopid y placebo en el Año 5 o en el Año 8,5 no es estadísticamente significativa respecto del 29% de mortalidad en exceso informada en el grupo que recibió el clofibrato durante el seguimiento de nueve años en un estudio separado organizado por la OMS. La mortalidad relacionada con cardiopatía no coronaria demostró un exceso en los pacientes originalmente randomizados al Lopid, en el seguimiento de 8,5 años (65 muertes no coronarias en el grupo de Lopid en comparación con 45 en el grupo del placebo).

La incidencia de cáncer (excluido el carcinoma de célula basal) descubierta durante el estudio y en el período de 3,5 años posteriores a la finalización del estudio fue de 51 (2,5%) en ambos grupos originalmente asignados aleatoriamente. Asimismo, se observaron 16

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

carcinomas de célula basal en los pacientes originalmente randomizados al Lopid ^{0,9} en el grupo randomizado al placebo ($p=0,22$). Se observaron 30 (1,5%) casos de muertes atribuidas al cáncer en los pacientes originalmente randomizados al Lopid y 18 (0,9%) en los pacientes originalmente randomizados al placebo ($p=0,11$). Los resultados adversos, incluidos los eventos coronarios, fueron mayores en los pacientes que recibieron el gemfibrozil en un estudio correspondiente realizado en seres humanos con antecedentes de cardiopatía coronaria conocida o sospecha de cardiopatía coronaria del componente de prevención secundaria del "Estudio del Corazón de Helsinki" (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Asimismo, se realizó un estudio comparativo sobre carcinogenicidad en ratas que comparó los tres fármacos en esta clase: fenofibrato (10 y 60 mg/kg; 0,3 y 1,6 veces la dosis administrada a seres humanos), clofibrato (400 mg/kg; 1,6 veces la dosis en seres humanos) y gemfibrozil (250 mg/kg; 1,7 veces la dosis administrada a seres humanos). Se observaron un aumento de los adenomas acinosos pancreáticos en los machos y las hembras bajo tratamiento con fenofibrato, un aumento de carcinoma hepatocelular y adenoma acinoso pancreático en los machos y nódulos neoplásicos hepáticos en las hembras que recibieron clofibrato; un aumento de los nódulos neoplásicos hepáticos en los machos y las hembras tratados con clofibrato; un aumento de los nódulos neoplásicos hepáticos en los machos y las hembras tratados con gemfibrozil, mientras que se observó un aumento de los tumores de células intersticiales de testículo (célula de Leydig) en los machos con la administración de los tres fármacos.

2. Un subestudio con preponderancia de cálculos biliares de 450 participantes del "Estudio del Corazón de Helsinki" demostró una tendencia hacia una mayor preponderancia de cálculos biliares durante el estudio dentro del grupo de tratamiento que recibió Lopid (7,5% en comparación con 4,9% para el grupo del placebo, un exceso del 55% para el grupo del gemfibrozil). Se observó una tendencia hacia una mayor incidencia de colecistectomía en el grupo que recibió Lopid (17 pacientes en comparación con 11, un exceso del 54%). Este resultado no difirió estadísticamente de la mayor incidencia de colecistectomía que se observó en el estudio de la OMS, en el grupo tratado con clofibrato. Tanto el clofibrato como el gemfibrozil pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y originar coleditiasis. En caso de sospechar coleditiasis, se indica realizar estudios de la vesícula biliar. Si se detectan cálculos biliares, se debe suspender el tratamiento con Lopid. Se han informado casos de coleditiasis durante el tratamiento con gemfibrozil.

3. Debido a que no se ha demostrado una reducción de la mortalidad por cardiopatía coronaria y debido al aumento de los tumores de células intersticiales de testículo y los tumores hepáticos en ratas, Lopid debe administrarse sólo a aquellos pacientes descritos en la sección INDICACIONES. Si no se obtiene una respuesta lipídica sérica significativa, se debe suspender la administración de Lopid.

4. Anticoagulantes concomitantes: Se deben tomar precauciones al administrar warfarina junto a Lopid. Se debe reducir la dosis de warfarina a fin de mantener el tiempo de la protrombina en el nivel deseado para prevenir complicaciones hemorrágicas. Se recomienda realizar controles frecuentes de la protrombina hasta determinar que el nivel de protrombina se ha estabilizado de forma definitiva.

5. La administración concomitante de Lopid con simvastatina está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES). El tratamiento concomitante con Lopid y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está asociado a un aumento del riesgo de toxicidad músculo-esquelética manifestada como rabiomiólisis, aumento marcado de los niveles de creatina quinasa (CPK) y mioglobinuria; en una alta proporción de casos esto produjo insuficiencia renal aguda y muerte. EN PACIENTES QUE PRESENTAN UNA RESPUESTA LIPÍDICA INSATISFACTORIA A CUALQUIERA DE LAS DROGAS ADMINISTRADAS EN FORMA INDIVIDUAL, EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON LOPID Y UN INHIBIDOR DE HMG-CoA REDUCTASA NO ES MAYOR QUE LOS RIESGOS DE MIOPATÍA GRAVE, RABDOMIÓLISIS E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (ver PRECAUCIONES, INTERACCIONES). El uso de fibratos solos,

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

incluido Lopid, ocasionalmente puede estar asociado a miositis. Los pacientes que reciben Lopid y presentan dolores musculares, sensibilidad a la presión o debilidad deben ser sometidos a una evaluación médica inmediata para detectar miositis, incluida la determinación del nivel de creatina quinasa sérica. Si se sospecha o se diagnostica miositis, se deberá suspender el tratamiento con Lopid.

6. Cataratas: Se registraron casos de cataratas bilaterales subcapsulares en el 10%, y cataratas unilaterales en el 6,3%, de las ratas macho tratadas con gemfibrozil en dosis 10 veces superiores a la administrada a seres humanos.

7. Sustratos de CYP2C8: El gemfibrozil es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición de los sustratos de CYP2C8 cuando se lo administra de manera concomitante (ver PRECAUCIONES, INTERACCIONES).

8. Sustratos de OATP1B1: El gemfibrozil es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y puede aumentar la exposición a drogas que son sustratos de OATP1B1 (ej. atrasentan, atorvastatina, bosentan, ezetimiba, fluvastatina, gliburida, SN-38 [metabolito activo de irinotecan], rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, rifampina, valsartan, olmesartan). Por lo tanto, se puede requerir una reducción en la dosis de drogas que son sustratos del OATP1B1, cuando se administran concomitantemente con gemfibrozil (ver PRECAUCIONES, INTERACCIONES). La terapia combinada de gemfibrozil con simvastatina o repaglinida, que pertenecen al grupo de los sustratos de OATP1B1, está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

PRECAUCIONES

1. **Terapia inicial:** Se deben realizar estudios de laboratorio para determinar que los niveles de lípidos se encuentren consistentemente anormales. Antes de instaurar la terapia con Lopid, se deben realizar todos los intentos para el control de los lípidos séricos tales como dieta apropiada, ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos y control de cualquier problema médico como diabetes mellitus e hipotiroidismo que contribuyan a las anomalías lipídicas.

2. **Terapia continua:** Se deben obtener determinaciones periódicas de lípidos séricos y se debe retirar el fármaco si la respuesta lipídica es inadecuada luego de 3 meses de terapia.

3. **Cambios hematológicos:** Se observaron leves disminuciones de la hemoglobina, el hematocrito y los glóbulos blancos en forma ocasional en pacientes luego del inicio de la terapia con Lopid. Sin embargo estos niveles se estabilizan durante la administración a largo plazo. Rara vez se ha notificado anemia grave, leucopenia, trombocitopenia o hipoplasia de médula ósea. Por lo tanto se recomienda realizar un recuento sanguíneo con frecuencia durante los primeros 12 meses de tratamiento con Lopid.

4. **Función hepática:** Se han observado ocasionalmente pruebas de la función hepática anormales durante la administración de Lopid, que incluyen elevaciones de la AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Estas son usualmente reversibles cuando se discontinúa la administración de Lopid. Por lo tanto, se recomiendan estudios periódicos de la función hepática y la terapia con Lopid debe finalizarse si las anomalías persisten.

5. **Función renal:** Se notificaron casos de empeoramiento de la insuficiencia renal cuando se inicia el Lopid en individuos con un nivel basal de creatinina > 2,0 mg/dl. En estos pacientes se debe considerar el uso de una terapia alternativa tomando en cuenta los riesgos y beneficios de una dosis baja de Lopid.

6. **Uso en pacientes pediátricos:** No se han establecido la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos.

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

8 5 4 2

INTERACCIONES

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: La administración concomitante de Lopid con simvastatina está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES). El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con el tratamiento combinado de gemfibrozil y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Se han informado casos de miopatía o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, inmediatamente a las tres semanas de iniciar el tratamiento combinado o después de varios meses (ver ADVERTENCIAS). No se garantiza que el monitoreo periódico de la creatina quinasa prevenga la incidencia de miopatía grave y daño renal.

Anticoagulantes: SE DEBEN TOMAR PRECAUCIONES AL ADMINISTRAR WARFARINA JUNTO A LOPID. SE DEBE REDUCIR LA DOSIS DE WARFARINA A FIN DE MANTENER EL TIEMPO DE PROTROMBINA EN EL NIVEL DESEADO PARA PREVENIR COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS. SE RECOMIENDA REALIZAR CONTROLES FRECUENTES DE LA PROTROMBINA HASTA DETERMINAR QUE EL NIVEL DE PROTROMBINA SE HA ESTABILIZADO DE FORMA DEFINITIVA.

Sustratos de CYP2C8: El gemfibrozil es un inhibidor de CYP2C8 y puede aumentar la exposición a drogas metabolizadas principalmente por CYP2C8 (ej. dabrafenib, loperamida, montelukast, paclitaxel, pioglitazona, rosiglitazona). Por lo tanto, se puede requerir una reducción en la dosis de drogas que son metabolizadas principalmente por CYP2C8 (ver ADVERTENCIAS).

Dasabuvir: La administración concomitante de gemfibrozil con dasabuvir aumentó el AUC y la C_{max} de dasabuvir (índices: 11,3 y 2,01, respectivamente) debido a la inhibición de CYP2C8. El aumento de la exposición de dasabuvir puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT; por lo tanto, la administración concomitante de gemfibrozil y dasabuvir está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Sustratos de OATP1B1: El gemfibrozil es un inhibidor del transportador OATP1B1 y puede aumentar la exposición a drogas que son sustratos de OATP1B1 (ej. atrasentan, atorvastatina, bosentan, ezetimiba, fluvastatina, gliburida, SN-38 [metabolito activo de irinotecan], rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina, rifampina, valsartan, olmesartan). Por lo tanto, se puede requerir una reducción en la dosis de drogas que son sustratos del OATP1B1, cuando se administran concomitantemente con gemfibrozil (ver ADVERTENCIAS). La terapia combinada de gemfibrozil con simvastatina o repaglinida, que pertenecen al grupo de los sustratos de OATP1B1, está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Estudios in vitro de enzima CYP, enzimas GUTA y transportadores OATP1B1: Los estudios in vitro han mostrado que gemfibrozil es un potente inhibidor de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, OATP1B y de UDP-glucuronosiltransferasa (GUT) 1A1 y 1A3 (ver ADVERTENCIAS).

Repaglinida: En voluntarios sanos, la coadministración de gemfibrozil (600 mg dos veces al día durante 3 días) tuvo como resultado un valor AUC de repaglinida 8,1 veces (rango de 5,5 a 15,0 veces) más elevado y una concentración plasmática de repaglinida 28,6 veces (rango de 18,5 a 80,1 veces) más elevada 7 horas luego de la dosis. En el mismo estudio, la administración de gemfibrozil (600 mg dos veces al día durante 3 días) + itraconazol (200 mg por la mañana y 100 mg por la tarde el Día 1, luego 100 mg dos veces al día el Día 2-3) tuvo como resultado un valor AUC de repaglinida 19,4 veces (rango de 12,9 a 24,7 veces) más elevado y una concentración plasmática de repaglinida 70,4 veces (rango de 42,9 a 119,2 veces) más elevada 7 horas luego de la dosis. Asimismo, la administración de gemfibrozil solo o gemfibrozil + itraconazol prolongó los efectos hipoglucémicos de la repaglinida. La coadministración de gemfibrozil y repaglinida aumenta el riesgo de hipoglucemia grave y está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).

Resinas fijadoras de ácidos biliares: El valor AUC de gemfibrozil se redujo en un 30% cuando se administró gemfibrozil (600 mg) simultáneamente con resinas granuladas como colestipol (5 g). Se recomienda la administración de estos fármacos con intervalos de dos o más horas debido a que la exposición al gemfibrozil no se vio afectada de manera significativa cuando se administró junto con colestipol con un intervalo de dos horas.

Colchicina: Se ha informado sobre miopatías, incluso rabdomiólisis, causadas por la administración crónica de colchicina en dosis terapéuticas. La administración concomitante de Lopid puede potenciar el desarrollo de miopatías. Los pacientes con disfunción renal y los



pacientes de edad avanzada son de alto riesgo. Debe tenerse precaución cuando se prescribe Lopid junto con colchicina, especialmente en pacientes de edad avanzada o pacientes con disfunción renal.

8 5 4 2

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Se han llevado a cabo estudios a largo plazo en ratas con una exposición 0,2 y 1,3 veces superior a la exposición en seres humanos (en base al AUC). La incidencia de nódulos hepáticos benignos y carcinomas hepáticos aumentó significativamente en las ratas macho que recibieron dosis altas. La incidencia de carcinomas hepáticos también aumentó en los machos que recibieron dosis bajas, pero este aumento no fue estadísticamente significativo ($p=0,1$). Las ratas macho presentaron un aumento relacionado con la dosis y estadísticamente significativo de tumores benignos de célula de Leydig. Las ratas hembra que recibieron una dosis más alta tuvieron un aumento significativo en la incidencia combinada de neoplasias hepáticas benignas y malignas.

Se han llevado a cabo estudios a largo plazo en ratones con una exposición 0,1 y 0,7 veces superior a la exposición en seres humanos (en base al AUC). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de los controles en la incidencia de tumores hepáticos, pero las dosis evaluadas fueron inferiores que las que demostraron ser carcinogénicas con otros fibratos.

Los estudios con microscopio electrónico demostraron una proliferación florida del peroxisoma hepático luego de administrar Lopid a ratas macho. No se han llevado a cabo estudios adecuados para evaluar la proliferación de peroxisoma en humanos, pero se han observado cambios en la morfología del peroxisoma. Se ha demostrado que la proliferación del peroxisoma se produce en humanos con cualquiera de los dos fármacos de la clase del fibrato al comparar las biopsias hepáticas antes y después del tratamiento en el mismo individuo.

La administración de aproximadamente el doble de la dosis administrada a seres humanos (en base al área de superficie) a ratas macho durante 10 semanas produjo una disminución de la fertilidad relacionada con la dosis. Estudios posteriores demostraron que este efecto se revirtió después de un período de aproximadamente ocho semanas sin la administración del fármaco y no se transmitió a las crías.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo categoría C: Se ha demostrado que Lopid produce efectos adversos en ratas y conejos al administrar dosis entre 0,5 y 3 veces superiores a la dosis administrada a seres humanos (en base al área de superficie). No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Lopid debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.


La administración de Lopid a ratas hembra en dosis que duplican la dosis administrada a seres humanos (en base al área de superficie) antes y durante la gestación causó una disminución relacionada con la dosis de la tasa de concepción y un aumento de los nacimientos de crías muertas y una leve reducción del peso de la cría durante la lactancia. También se observó un aumento relacionado con la dosis de las variaciones esqueléticas. Se observó anoftalmia, pero en ocasiones aisladas.

La administración de dosis 0,6 y 2 veces superior a la dosis administrada a seres humanos (en base al área de superficie) de Lopid a ratas hembra desde el día 15 de la gestación hasta el destete causó una disminución relacionada con la dosis en el peso de nacimiento y la supresión del crecimiento de la cría durante la lactancia.

La administración de dosis 1 y 3 veces superiores a la dosis administrada a seres humanos (en base al área de la superficie) de Lopid a conejos hembra durante la organogénesis causó una disminución relacionada con la dosis del tamaño de la cría y, con la administración de dosis altas, un aumento de la incidencia de variaciones del hueso parietal.

Madres en período de lactancia: Se desconoce si este fármaco es excretado por la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan también por esta vía y debido al potencial de tumorigenicidad que ha demostrado Lopid en estudios realizados en animales, se

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1


VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

debe tomar una decisión con respecto a la suspensión de la lactancia o a la suspensión del tratamiento con el fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

En la fase controlada y doble ciego del componente de prevención primaria del "Estudio del Corazón de Helsinki", 2046 pacientes recibieron Lopid durante un máximo de cinco años. En este estudio, las siguientes reacciones adversas fueron estadísticamente más frecuentes en los pacientes del grupo que recibió Lopid:

	LOPID (N = 2046)	PLACEBO (N = 2035)
Frecuencia en porcentaje de pacientes		
Reacciones gastrointestinales	34,2	23,8
Dispepsia	19,6	11,9
Dolor abdominal	9,8	5,6
Apendicitis aguda (confirmación histológica en la mayoría de los casos en que se dispuso de los datos)	1,2	0,6
Fibrilación auricular	0,7	0,1
Eventos adversos informados por más del 1% de los sujetos, pero sin una diferencia significativa entre los grupos:		
Diarrea	7,2	6,5
Fatiga	3,8	3,5
Náuseas/vómitos	2,5	2,1
Eczema	1,9	1,2
Erupción cutánea	1,7	1,3
Vértigo	1,5	1,3
Estreñimiento	1,4	1,3
Cefalea	1,2	1,1

Se realizó **colecistectomía** en el 0,9% de los pacientes tratados con Lopid y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo en el componente de prevención primaria; esto equivale a un exceso del 64%, que no presenta una diferencia estadísticamente significativa respecto del exceso de colecistectomía observada en el grupo que recibió el clofibrato en comparación con el placebo en el estudio organizado por la OMS. La colecistectomía se llevó a cabo con mayor frecuencia en el grupo que recibió Lopid en comparación con el placebo (1,9% en comparación con 0,3%, $p=0,07$) en el componente de prevención secundaria. Se encontró en este segundo componente un incremento estadísticamente significativo en las apendicetomías en el grupo que utilizó gemfibrozil (6 con gemfibrozil en comparación con 0 con el placebo, $p=0,014$).

Las reacciones adversas que se relacionaban con el sistema nervioso y los órganos de los sentidos fueron más comunes en el grupo que recibió Lopid. Entre ellas se encuentran hiperestesia, parestesias y alteraciones del gusto. Otros efectos adversos que fueron frecuentes en el grupo que recibió Lopid, pero cuya relación causal no se ha establecido incluyen cataratas, enfermedad vascular periférica y hemorragia intracerebral.

A partir de la información obtenida en otros estudios, parece probable que Lopid presente una relación causal con la incidencia de SÍNTOMAS MUSCULOESQUELÉTICOS (ver ADVERTENCIAS) y con las PRUEBAS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA ANORMALES y los CAMBIOS HEMATOLÓGICOS (ver PRECAUCIONES).

En otros estudios clínicos controlados realizados en 805 pacientes, se ha notificado una mayor frecuencia de infecciones virales y bacterianas (resfrío común, tos e infecciones urinarias) en el grupo de pacientes tratados con gemfibrozil. Efectos adversos adicionales que se notificaron en algunos estudios en los que se empleó el gemfibrozil se encuentran listados a



continuación por sistema y están divididos en categorías de acuerdo a la probabilidad o no de la presencia de una relación causal del tratamiento con Lopid.

8 5 4 2

	Probable relación causal	Relación causal no establecida
Generales:		Pérdida de peso
Cardiacos:		Extrasístoles
Gastrointestinales:	Ictericia colestásica	Pancreatitis, carcinoma hepatocelular, colitis
Sistema nervioso central:	Mareo, somnolencia, parestesia, neuritis periférica, disminución de la libido, depresión, cefalea	Confusión, convulsiones, síncope
Oculares:	Visión borrosa	Edema retiniano
Genitourinarios:	Impotencia	Disminución de la fertilidad masculina, disfunción renal
Musculoesqueléticos:	Miopatía, miastenia, mialgia, extremidades dolorosas, artralgia, sinovitis, rabdomiólisis (ver ADVERTENCIAS e INTERACCIONES)	
Laboratorio clínico:	Aumento de la creatina-fosfoquinasa, aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas hepáticas (AST [SGOT], ALT [SGPT]), aumento de la fosfatasa alcalina	Anticuerpo antinuclear positivo
Hematopoyéticos:	Anemia, leucopenia, hipoplasia de la médula ósea, eosinofilia	Trombocitopenia
Inmunológicos:	Angioedema, edema laríngeo, urticaria	Anafilaxia, síndrome similar al lupus, vasculitis
Dermatológicos:	Dermatitis exfoliativa, erupción cutánea, dermatitis, prurito	Alopecia, fotosensibilidad

Las reacciones adversas adicionales informadas incluyen colecistitis y coledolitiasis (ver ADVERTENCIAS).

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1


VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



SOBREDOSIFICACION

Se han notificado casos de sobredosis con Lopid. En un caso, un menor de 7 años se recuperó después de la ingesta de 9 gramos de Lopid. Los síntomas reportados con sobredosis fueron calambres abdominales, pruebas de función hepática anormal, diarrea, aumento de CPK, dolor muscular y de articulaciones, náuseas y vómitos.

Deben tomarse medidas de soporte sintomático en caso de que ocurra una sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

Lopid 600

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Lopid UD

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 37.101

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 21/Abril/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

En Uruguay:

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 of. 302- Montevideo.

DT: QF Laura Conti

LLD_Arg_USPI_21Apr2016_v1



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.